



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E
A DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por
Raquel Alexandra Pereira Alves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E
A DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por
Raquel Alexandra Pereira Alves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas

setembro de 2019

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Alzira Cavacas, a minha gratidão e apreço por toda a ajuda prestada durante a elaboração desta tese de mestrado.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz por, durante este meu percurso académico, nunca me ter feito arrepender de estar a 300 km daquela que foi a minha única casa durante 18 anos. Recordarei com saudade todos os momentos que por aqui vivi.

Aos meus queridos pacientes da Clínica Dentária Egas Moniz pela confiança que depositaram no trabalho da minha box.

À Patrícia Moreno e à Marta Coelho por terem feito parte dos últimos anos deste meu percurso. Levar-vos-ei para a vida!

À Maria João Inocêncio, à “Ritocas”, à Melissa Tecedeiro, à Sara Jesus, à Joana Abrantes e à querida professora Susana por terem sido cruciais para a pessoa que hoje sou. Desejo que a vida vos retribua em dobro tudo aquilo que cada uma de vós me deu.

Por último, devo um agradecimento muito especial aos meus pais, Helena e João, pelo apoio, amor e carinho que sempre me deram. Estar-vos-ei eternamente agradecida por me terem permitido chegar até aqui.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico classifica-se como uma patologia crônica, de caráter inflamatório e natureza autoimune, que afeta diretamente diversos órgãos do corpo humano, de forma simultânea ou sucessiva.

O termo “doença periodontal” abrange uma série de condições inflamatórias crônicas, induzidas por bactérias, que comprometem a integridade dos tecidos de proteção e/ou suporte das peças dentárias. A gengivite e a periodontite são as duas formas clínicas mais comuns de doença periodontal.

A ligação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal tem sido descrita e estudada ao longo dos últimos anos, porém, com resultados e dados insuficientes e ainda pouco esclarecedores, impossibilitando a determinação de uma relação causal entre ambas as patologias.

Neste sentido, mais estudos serão necessários para estabelecer uma eventual associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal, bem como para uma melhor compreensão dos possíveis mecanismos biológicos através dos quais estas patologias se inter-relacionam.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, doença periodontal, doenças autoimunes, manifestações orais.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune inflammatory chronic disease, it affects multiple human organs simultaneously or successively.

The term “periodontal disease” comprises various inflammatory chronic conditions induced by bacteria, which compromise the dental pieces’ protection and/ or supporting tissues. Gingivitis and periodontitis are the two most common clinical forms of periodontal disease.

The association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease has been described and studied over the last few years, however the results and data are insufficient, and they are not enough enlightening to establish a cause effect relationship between both pathologies.

Therefore, further studies are needed to establish an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease, and to understand the biological mechanisms through which these two pathologies interrelate.

Keywords: systemic lupus erythematosus, periodontal disease, autoimmune diseases, oral manifestations.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	17
1.1. Definição	17
1.2. Epidemiologia.....	17
1.3. Etiopatogênese.....	18
1.3.1. Fatores genéticos.....	19
1.3.2. Fatores ambientais	21
1.3.3. Fatores hormonais.....	22
1.4. Aspectos clínicos e imunológicos	23
1.4.1. Manifestações clínicas	23
1.4.2. Manifestações orais.....	24
1.4.2.1. Lesões orais	25
1.4.2.1.1. Úlceras orais	26
1.4.2.2. Outras manifestações orais	27
1.4.3. Autoanticorpos.....	31
1.5. Diagnóstico e critérios de classificação.....	33
1.6. Terapêutica farmacológica	38
2. DOENÇA PERIODONTAL.....	40
2.1. Definição	40
2.2. Classificação	41
2.3. Epidemiologia.....	46
2.4. Etiopatogênese.....	47
2.4.1. Alterações histopatológicas	49
2.5. Diagnóstico	50
2.6. Plano de tratamento periodontal	53
3. ASSOCIAÇÃO ENTRE O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E A DOENÇA PERIODONTAL	55
3.1. Prevalência e severidade da doença periodontal em pacientes com LES, à luz dos estudos publicados nos últimos quatro anos	55

3.2. Aspectos biológicos.....	56
3.2.1. Citoquinas salivares	56
3.2.2. Microflora subgingival característica do LES: uma possível associação com a doença periodontal?	56
3.2.3. Agentes patogênicos periodontais: uma possível associação com o LES?	57
3.3. Predisposição genética.....	58
III. CONCLUSÃO.....	59
IV. BIBLIOGRAFIA.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo exemplificativo da inter-relação existente entre a suscetibilidade genética individual e o meio ambiente na ocorrência do LES. Adaptado de Leffers <i>et al.</i> , 2019.	19
Figura 2 – Genes que conferem suscetibilidade ao LES, agrupados de acordo com as vias do sistema imunitário com as quais se encontram relacionados. Adaptado de Deng e Tsao, 2010.	20
Figura 3 – <i>Rash</i> malar ("lesão em borboleta"): lesão cutânea característica do LES. Adaptado de Kaul <i>et al.</i> , 2016.	24
Figura 4 – Placa esbranquiçada com eritema na mucosa oral. Adaptado de Yeoh <i>et al.</i> , 2019.	26
Figura 5 – Lesão erosiva com estrias queratóticas na periferia, no lábio inferior. Adaptado de Yeoh <i>et al.</i> , 2019.	26
Figura 6 – Úlcera eritematosa no palato duro. Adaptado de Rodsaward <i>et al.</i> , 2017. ...	27
Figura 7 – Candidíase oral. Adaptado de Morais e Silva, 2015.	28
Figura 8 – Queilite lúpica. Adaptado de Morais e Silva, 2015.	28
Figura 9 – Herpes no lábio inferior causado por tratamento a longo prazo com imunossupressores. Adaptado de Morais e Silva, 2015.	29
Figura 10 – Lesão no palato duro causada por metotrexato. Adaptado de Sankar e Noujeim, 2017.	30
Figura 11 – Lesão no ventre da língua e lábio inferior causada por metotrexato. Adaptado de Sankar e Noujeim, 2017.	30
Figura 12 – Hiperplasia gengival causada pela ciclosporina. Adaptado de Gualtierotti, Marzano, Spadari e Cugno, 2019.	30
Figura 13 – Pigmentação do palato duro causada por medicamentos antimaláricos. Adaptado de Consolaro, Consolaro, Fracischone e Lencioni, 2011.	30
Figura 14 – Pigmentação do pavimento da boca causada por medicamentos antimaláricos. Adaptado de Consolaro <i>et al.</i> , 2011.	30

Figura 15 – Principais alvos terapêuticos biológicos em estudo na atualidade, nas fases II e III do LES. Adaptado de Sciascia <i>et al.</i> , 2018.....	39
Figura 16 – Constituição do periodonto: gengiva (função de proteção); ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar (função de suporte). Adaptado de Muñoz-Carrillo <i>et al.</i> , 2019.....	40
Figura 17 – Saúde periodontal e doença em função da microflora oral e resposta imune do hospedeiro. Adaptado de Roberts e Daryeau, 2015.....	47
Figura 18 – Modelo exemplificativo da patogênese da doença periodontal. Adaptado de Sanz <i>et al.</i> , 2010.	48
Figura 19 – Diagrama ilustrativo de uma bolsa periodontal, esclarecendo os conceitos de profundidade de sondagem e de nível de inserção clínico. Adaptado de Preshaw <i>et al.</i> , 2012.	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência de sinais e sintomas associados a doenças reumáticas na população portuguesa. Adaptado de “EpiReumaPt - Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal”, 2014.	18
Tabela 2 – Fatores ambientais com associação confirmada ou sugerida na patogénese do LES. Adaptado de Leffers <i>et al.</i> , 2019.	22
Tabela 3 – Manifestações clínicas do LES. Adaptado de Kasper <i>et al.</i> , 2017.	23
Tabela 4 – Prevalência de manifestações orais em doenças autoimunes. Adaptado de Baglama <i>et al.</i> , 2018.	25
Tabela 5 – Principais autoanticorpos associados ao LES. Adaptado de Didier <i>et al.</i> , 2018.	32
Tabela 6 – Critérios de classificação do LES propostos pelo <i>American College of Rheumatology</i> , atualizados em 1997. Adaptado de Smith e Shmerling, 1999.	34
Tabela 7 – Critérios de classificação do LES propostos pelo <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i> em 2012. Adaptado de Petri <i>et al.</i> , 2012.	36
Tabela 8 – Resumo da classificação das doenças periodontais de 1999. Adaptado de Armitage, 1999.	41
Tabela 9 – Resumo da classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares de 2017. Adaptado de Steffens e Marcantonio, 2018.	43
Tabela 10 – Classificação dos estádios de periodontite. Adaptado de Silva-Boghossian <i>et al.</i> , 2018.	44
Tabela 11 – Classificação dos graus de periodontite. Adaptado de Silva-Boghossian <i>et al.</i> , 2018.	45
Tabela 12 – Parâmetros clínicos a avaliar no diagnóstico periodontal. Adaptado de Lindhe e Lang, 2015; Preshaw, 2015.	50

LISTA DE SIGLAS

AAP – Academia Americana de Periodontologia (do inglês *American Association of Periodontology*)

ACR – Colégio Americano de Reumatologia (do inglês *American College of Rheumatology*);

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AIT – Acidente Isquémico Transitório

ANA – Anticorpos antinucleares

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVG – Aumento do volume gengival

ATM – Articulação Temporomandibular

BAFF – Fator de ativação de células B (do inglês *B-cell Activating Factor*)

BLYS – Proteína estimuladora de linfócitos B (do inglês *B Lymphocyte Stimulator*)

CBCT – Tomografia Computorizada de Feixe Cônico (do inglês *Cone Beam Computed Tomography*)

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EFP – Federação Europeia de Periodontologia (do inglês *European Federation of Periodontology*)

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Ligado a Enzima (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

FcγR – Recetor da imunoglobulina G

GWAS – Estudos de Associação Genómica Ampla (do inglês *Genome-Wide Association Studies*);

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

HLA – Antígeno Leucocitário Humano (do inglês *Human Leukocyte Antigen*)

HS – Hemorragia à Sondagem

IFN-I – Interferão do tipo I

IFN- α – Interferão-alfa

IFN- γ – Interferão-gama

IG – Índice Gengival

IgG – Imunoglobulina G

IgG1 – Imunoglobulina G subclasse 1

IgM – Imunoglobulina M

IL-1 β – Interleucina-1 β

IL-4 – Interleucina-4

IL-6 – Interleucina-6

IL-10 – Interleucina-10

IL-17 – Interleucina-17

IL-17A – Interleucina-17A

IL-33 – Interleucina-33

IP – Índice de Placa

LEC – Lúpus Eritematoso Cutâneo

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LPS – Lipopolissacarídeos

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade (do inglês *Major Histocompatibility Complex*)

MMPs – Metaloproteinases da Matriz

NIC – Nível de Inserção Clínico

PGE2 – Prostaglandinas E2

PMNs – Neutrófilos Polimorfonucleares (do inglês *Polymorphonuclear Neutrophils*)

PS – Profundidade de Sondagem

RG – Recessão gengival

SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

TLRs – Recetores Toll-Like (do inglês *Toll-Like Receptors*)

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral- α (do inglês *Tumor Necrosis Factor- α*)

I. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistémico tem vindo a ser documentado na literatura científica desde o ano de 1942 (Rekvig, 2018). Na atualidade, e apesar de muitas questões permanecerem em aberto, considera-se que se trata de uma doença de natureza autoimune, caracterizada pela produção descontrolada de autoanticorpos e formação de imunocomplexos que vão conduzir a um processo inflamatório e, em casos mais avançados, a um comprometimento funcional de vários órgãos do corpo humano (Pandey, Pandey, Pandey, & Ravindran, 2018). A sua etiopatogénese permanece por esclarecer, contudo, sabe-se da importância dos fatores genéticos, ambientais e hormonais na suscetibilidade à doença (Yeoh, Dias, & Isenberg, 2018). As manifestações clínicas variam de acordo com a severidade da doença e o curso clínico da mesma oscila entre períodos de remissão e exacerbação (Sete, Figueredo, & Sztajn bok, 2016). Em termos orais, várias manifestações têm sido relatadas em doentes lúpicos, entre elas: lesões orais (em particular, úlceras orais), doença periodontal, cárie dentária, xerostomia, hipossalialia, disgeusia, disfagia, sensação de ardor na cavidade oral, candidíase oral, queilite lúpica, disfunção temporomandibular e osteonecrose mandibular (Abrão *et al.*, 2016; Hammoudeh, Al-Momani, Sarakbi, Chandra, & Hammoudeh, 2018; Jonsson, Bratthall, & Nyberg, 1982; Leite *et al.*, 2015; Pandey *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2018; Yeoh, Hua, Yepes, & Peterson, 2019; Yeşiltepe & Yilmaz, 2018).

A doença periodontal, por sua vez, abrange uma série de patologias crónicas de carácter inflamatório que comprometem diretamente a integridade de um ou mais constituintes do periodonto (gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e/ou osso alveolar) podendo, conseqüentemente, culminar na perda de peças dentárias. O início e a progressão da doença periodontal advêm de uma interação complexa entre os microrganismos presentes na placa bacteriana e o sistema imune do hospedeiro, o que torna alguns indivíduos mais suscetíveis. Os sinais e sintomas mais comuns da doença periodontal incluem hemorragia gengival, halitose, reabsorção do osso alveolar, formação de bolsas periodontais, mobilidade dentária e, em casos mais avançados, perda dentária. (Azodo & Umoh, 2015; Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017; Marques *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, um crescente número de estudos tem vindo a demonstrar uma possível relação bidirecional entre o lúpus eritematoso sistémico e a doença periodontal

(Sete *et al.*, 2016). O reconhecimento da existência de mecanismos de resposta imunitária semelhantes, levando a danos nos tecidos, e de fatores genéticos predisponentes comuns, têm potenciado a procura pelo esclarecimento da eventual relação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal (Calderaro *et al.*, 2016).

Neste sentido, ao longo dos dois primeiros capítulos da presente monografia será apresentada uma visão detalhada do lúpus eritematoso sistêmico e da doença periodontal, passando pela definição, classificação, epidemiologia, etiopatogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. No terceiro capítulo será feita uma análise da associação entre ambas as patologias com base na evidência científica atual.

Em suma, com a elaboração desta monografia pretende-se averiguar a possível relação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal.

A fundamentação teórica presente nesta tese de mestrado teve por base uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Google Scholar, desde 2009 a 2019 (não descurando os artigos que apesar de mais antigos são referência para este tema), usando os termos “systemic lupus erythematosus”, “periodontal disease” e “oral manifestations”; e em livros de referência das áreas da Medicina e da Medicina Dentária.

II. DESENVOLVIMENTO

1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1.1. Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, que afeta diretamente diversos órgãos, caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas e imunológicas, e comportamento clínico variável, alternando entre períodos de remissão e exacerbação (Tamirou *et al.*, 2019; Yeoh *et al.*, 2018).

1.2. Epidemiologia

Ao longo das últimas décadas, a incidência e a prevalência do LES têm vindo a aumentar de forma acentuada a nível mundial (Gergianaki & Bertsias, 2018). Se até há relativamente pouco tempo era visto como uma doença rara, atualmente é uma das doenças autoimunes mais comuns que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (Ali *et al.*, 2018; Gergianaki & Bertsias, 2018).

O LES pode desenvolver-se em ambos os sexos e em qualquer faixa etária, porém, a sua incidência é maior no sexo feminino (na proporção de 10-15:1 em adultos e 3-5:1 em crianças), durante a idade fértil (idade média do diagnóstico varia entre os 17 e 32 anos) (Becker, Passos, Leal, Morsch, & Schetinger, 2019; Cattalini, Soliani, Caparello, & Cimaz, 2019). Afeta mais frequentemente indivíduos de raça negra e certos grupos étnicos estão associados a uma maior frequência e gravidade da doença, nomeadamente africanos, asiáticos e hispânicos (Lewis & Jawad, 2017).

Em Portugal, de acordo com os resultados do “Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal”, apresentado em 2014, verificou-se uma prevalência de 0,1% na população total, 0,2% no sexo feminino e 0,04% no sexo masculino (tabela 1) (“EpiReumaPt - Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal”, 2014).

Tabela 1 – Prevalência de sinais e sintomas associados a doenças reumáticas na população portuguesa. Adaptado de “EpiReumaPt - Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal”, 2014.

Doenças Reumáticas	Prevalência geral	Prevalência no sexo feminino	Prevalência no sexo masculino
Lombalgia	26.4%	29.6%	22.8%
Fibromialgia	1.7%	3.1%	0.1%
Osteoartrose do joelho	12.4%	15.8%	8.6%
Osteoartrose da mão	8.7%	13.8%	3.2%
Osteoartrose da anca	2.9%	3.0%	2.9%
Osteoporose	10.2%	17.0%	2.6%
Patologia periarticular	15.8%	19.1%	12.0%
Artrite reumatóide	0.7%	1.1%	0.3%
Espondilartrites	1.6%	2.0%	1.2%
Lúpus eritematoso sistêmico	0.1%	0.2%	0.04%
Polimialgia reumática	0.1%	0.1%	0.06%
Gota	1.3%	0.08%	2.6%

1.3. Etiopatogénese

A patogénese do LES é altamente complexa e ainda não está totalmente esclarecida, apesar de ao longo da última década se ter vindo a construir uma visão mais concisa (Pan, Lu, Wang, Xu, & Yang, 2019).

Atualmente, acredita-se que a falência dos mecanismos de autotolerância desempenha um papel crítico na ocorrência e desenvolvimento do LES (Honarpisheh, Köhler, von Rauchhaupt, & Lech, 2018; Pan *et al.*, 2019; Tsokos, Lo, Reis, & Sullivan, 2016).

A autotolerância é uma propriedade fundamental do sistema imunitário (Kaur, Mohindra, & Singla, 2017). Uma falha na autotolerância conduz à produção

descontrolada de autoanticorpos, maioritariamente contra antígenos nucleares, e deposição de imunocomplexos nos órgãos-alvo, iniciando processos inflamatórios e causando dano tecidual que poderá levar à disfunção de diferentes órgãos do corpo humano (Javinani, Ashraf-Ganjouei, Aslani, Jamshidi, & Mahmoudi, 2019).

As causas que levam à perturbação da homeostase imunitária não estão inteiramente esclarecidas, contudo, aceita-se unanimemente que o LES é uma doença multifatorial, na qual os fatores genéticos, ambientais e hormonais se inter-relacionam, contribuindo para a diversidade fenotípica que a caracteriza (figura 1) (Leffers, Lange, Collins, Ulf-Møller, & Jacobsen, 2019; Yeoh *et al.*, 2018).

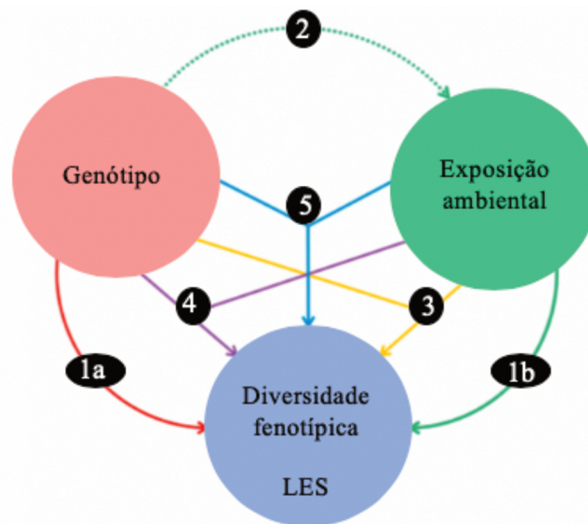


Figura 1 – Modelo exemplificativo da inter-relação existente entre a suscetibilidade genética individual e o meio ambiente na ocorrência do LES. Adaptado de Leffers *et al.*, 2019.

1a) genótipo e 1b) exposição ambiental – influenciam o risco de desenvolvimento da doença de forma independente; 2) o genótipo altera o risco à exposição ambiental; 3) o genótipo altera o impacto de uma determinada exposição ambiental; 4) o meio ambiente altera a expressão do genótipo; 5) a interação entre o genótipo e o meio ambiente influencia o risco de ocorrência da doença e o fenótipo.

1.3.1. Fatores genéticos

A genética é hoje aceite como um “elemento chave” na suscetibilidade ao LES (Ferretti & La Cava, 2016). A elevada hereditariedade (43,9%), o risco em parentes de primeiro grau (5,87%) e uma taxa mais alta de concordância em gémeos monozigóticos (25-57%) quando comparada a gémeos dizigóticos (2-9%), evidenciam o papel indubitável da genética na patogénese do LES (Kuo *et al.*, 2015; Zhang & Lu, 2018).

Nos últimos dez anos, estudos de associação do tipo *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) identificaram mais de 100 locus de suscetibilidade ao LES (Fike, Elcheva, & Rahman, 2019; Leffers *et al.*, 2019).

Alguns desses locus de suscetibilidade estão associados a genes (ou a variações genéticas) codificadores de proteínas estruturalmente e funcionalmente anormais que se encontram relacionadas com as três principais vias do sistema imunitário envolvidas na patogênese do LES (figura 2): (a) apoptose e eliminação de resíduos celulares apoptóticos e imunocomplexos (a título de exemplo: gene TREX1 e FCGR); (b) reposta imunitária inata a ácidos nucleicos através dos recetores toll-like (TLRs) e subsequente ativação de vias de sinalização dependentes do interferão do tipo I (IFN-I) (a título de exemplo: gene TLR7 e IRF5); (c) ativação das vias de sinalização nas células T e B (a título de exemplo: gene PTPN22 e BANK1) (Deng & Tsao, 2010).

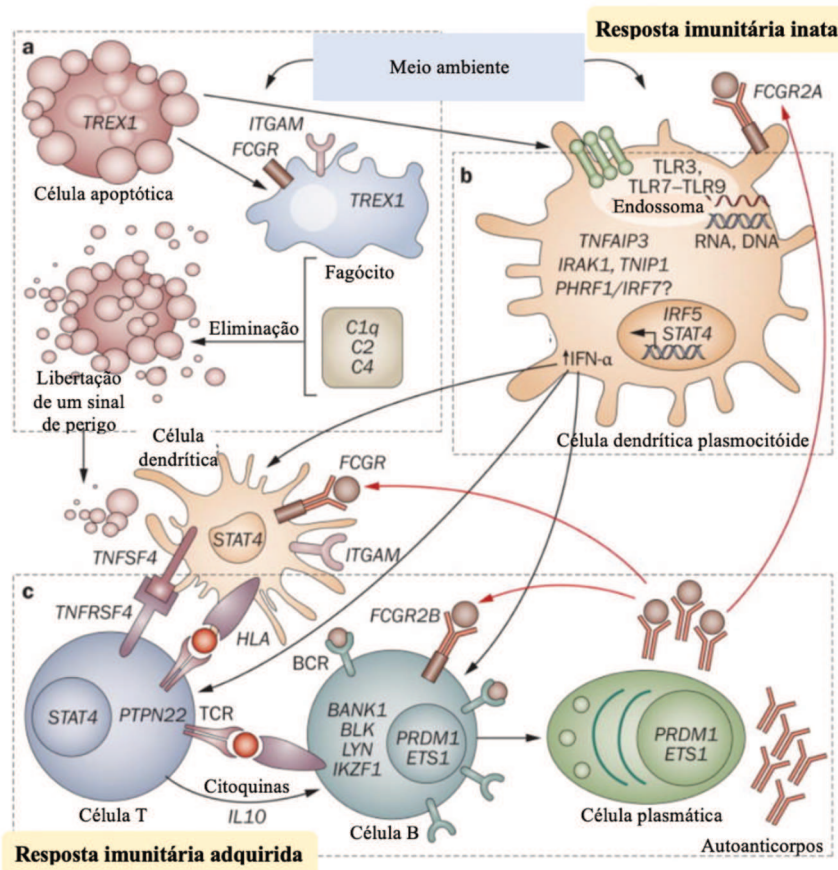


Figura 2 – Genes que conferem suscetibilidade ao LES, agrupados de acordo com as vias do sistema imunitário com as quais se encontram relacionados. Adaptado de Deng e Tsao, 2010.

Dentro das associações genéticas conhecidas, a região do complexo antígeno leucocitário humano (HLA), também denominado complexo principal de histocompatibilidade (MHC), é das regiões mais polimórficas do genoma humano e revela a associação mais forte para a suscetibilidade ao LES, em particular os polimorfismos de HLA de classe II (nomeadamente os haplótipos HLA-DR2 e HLA-DR3) (Costa-Reis & Sullivan, 2013; Javinani *et al.*, 2019; Leffers *et al.*, 2019).

Segundo Yeoh *et al.* (2019), o papel dos polimorfismos de HLA em pacientes com LES poderá estar relacionado com a produção de autoanticorpos específicos e com algumas manifestações clínicas. Em populações europeias, por exemplo, o HLA-DR3 parece estar relacionado com a produção de autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB com o subsequente envolvimento renal e pulmonar.

1.3.2. Fatores ambientais

A contribuição do meio ambiente na patogénese do LES tem sido particularmente destacada na literatura científica pelo facto da taxa de concordância entre gémeos monozigóticos encontrar-se, frequentemente, abaixo dos 40-50%. Estes dados apoiam que os fatores genéticos, por si só, são insuficientes para despoletar a doença. Defende-se, assim, que o LES ocorre quando um estímulo ambiental desencadeia a inflamação num indivíduo geneticamente predisposto. (Gergianaki, Bortoluzzi, & Bertias, 2018; Gulati & Brunner, 2018; Leffers *et al.*, 2019; Yeoh *et al.*, 2019).

Posto isto, diversos fatores ambientais têm sido apontados como intervenientes no desenvolvimento e exacerbação do LES (tabela 2) (Gulati & Brunner, 2018).

Tabela 2 – Fatores ambientais com associação confirmada ou sugerida na patogênese do LES. Adaptado de Leffers *et al.*, 2019.

Fatores ambientais confirmados	Fatores ambientais sugeridos, mas não confirmados
<ul style="list-style-type: none">• Tabagismo;• Álcool;• Contracetivos orais/ Terapia de substituição hormonal;• Sílica.	<ul style="list-style-type: none">• Pesticidas;• Drogas;• Poluição atmosférica;• Metais pesados;• Solventes;• Radiação ultravioleta;• Vacinação;• Infecções virais;• Microbioma;• Peso à nascença;• Menarca/ Menopausa;• Carência em vitamina D.

De salientar que, ainda existem lacunas consideráveis de conhecimento em relação aos mecanismos pelos quais esses fatores ambientais podem estar envolvidos na patogênese do LES (Barbhaiya & Costenbader, 2016; Parks, de Souza Espindola Santos, Barbhaiya, & Costenbader, 2017).

1.3.3. Fatores hormonais

Como o LES apresenta uma maior prevalência em pacientes do sexo feminino, sobretudo em idade fértil, e se verifica um maior risco de desenvolver a doença em

mulheres expostas a hormonas exógenas (incluindo contraceptivos orais ou terapia de substituição hormonal), para além de haver um aumento da atividade da doença na gravidez, é plausível que as hormonas sexuais femininas desempenhem um papel significativo no LES, influenciando tanto a incidência, quanto o curso clínico da doença (Abdelaziz *et al.*, 2018; Bove & Chitnis, 2013; Parks *et al.*, 2017; Rider *et al.*, 2018).

1.4. Aspetos clínicos e imunológicos

1.4.1. Manifestações clínicas

O LES pode atingir e comprometer a integridade de vários órgãos e/ou sistemas do corpo humano, de forma simultânea ou sucessiva, nomeadamente os ossos, articulações, músculos, rins, coração, pulmões, sistema nervoso, sistema sanguíneo e ocular; manifestando-se, por conseguinte, um quadro clínico pleomórfico característico da doença (Rodrigues, Do Nascimento, Carvalho, & Silva, 2017).

O sistema musculoesquelético (90%), a pele (>75%) e os rins (50%) são afetados com maior frequência (Yeoh *et al.*, 2019).

Na tabela 3 encontram-se descritas algumas das manifestações clínicas observadas em doentes lúpicos, de acordo com os vários órgãos e/ou sistemas envolvidos.

Tabela 3 – Manifestações clínicas do LES. Adaptado de Kasper *et al.*, 2017.

Sintomas constitucionais	Fadiga, febre, perda de peso acentuada, anorexia.
Manifestações musculoesqueléticas	Artralgia, mialgia, poliartrite não erosiva, miopatia, miosite.
Manifestações cutâneas	<i>Rash</i> malar (figura 3), erupção discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia, vasculite.
Manifestações renais	Nefrite lúpica, síndrome nefrótica, doença renal crónica.

Manifestações neurológicas	Disfunção cognitiva, psicose, cefaleias.
Manifestações vasculares	Acidente isquêmico transitório (AIT), acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM).
Manifestações pulmonares	Pleurite, doença pulmonar intersticial, hipertensão pulmonar.
Manifestações cardíacas	Pericardite, miocardite, endocardite de Libman-Sacks, doença arterial coronária.
Manifestações hematológicas	Anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, esplenomegalia.
Manifestações gastrointestinais	Náuseas, diarreia, desconforto abdominal.
Manifestações oculares	Síndrome de Sjögren, conjuntivite, episclerite, vasculite retiniana.



Figura 3 – *Rash* malar ("lesão em borboleta"): lesão cutânea característica do LES. Adaptado de Kaul *et al.*, 2016.

1.4.2. Manifestações orais

As manifestações orais são um dos critérios de classificação do LES (em particular, a presença de úlceras orais) e a sua prevalência em pacientes diagnosticados com a doença varia entre 8% e 45% (tabela 4) (Baglama, Trčko, Rebol, & Miljković, 2018; Sete *et al.*, 2016).

Tabela 4 – Prevalência de manifestações orais em doenças autoimunes. Adaptado de Baglama *et al.*, 2018.

Doenças autoimunes	Prevalência
Pênfigo vulgar	80-90%
Penfigóide membranoso mucoso	85%
Psoríase	43%
Líquen plano oral	70-77%
Eritema multiforme	60-70%
Síndrome de Stevens-Johnson	71-100%
Doença de Crohn	0.5-20%
Estomatite aftosa recorrente	100%
Lúpus eritematoso	LES 8-45%; LEC 4-25%
Artrite reumatóide	5-86%*
Esclerodermia	80%**
Doença de Behçet	97-100%
Doença do enxerto contra o hospedeiro	25-80%

*Prevalência de disfunção temporomandibular; **Prevalência de manifestações orofaciais; LEC – Lúpus Eritematoso Cutâneo; LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico.

1.4.2.1. Lesões orais

As lesões orais afetam principalmente a língua, a mucosa jugal, os lábios e o palato, apresentam um tamanho variável e manifestam-se de variadas formas, como máculas e placas; podem ser eritematosas, ulceradas e/ou queratóticas (Abrão *et al.*, 2016; Regezi, Sciubba, & Jordan, 2017). A apresentação típica está associada a uma placa esbranquiçada com eritema (figura 4); ou a uma lesão erosiva com estrias queratóticas na periferia (figura 5), por vezes com telangiectasia (Yeoh *et al.*, 2019). Histologicamente, observa-se um espessamento da camada córnea (hiperqueratose) e da camada espinhosa,

destruição da camada basal, atrofia epitelial e infiltrado linfocitário subepitelial (Sankar & Noujeim, 2017).

Dada a diversidade morfológica que apresentam clinicamente, as lesões orais do LES podem mimetizar lesões associadas ao líquen plano, eritema multiforme, reações liquenóides a materiais dentários (como é o caso da amálgama), queratose friccional e carcinoma verrucoso. Como tal, deverá ser realizada uma biópsia oral com avaliação histopatológica em áreas suspeitas. A imunofluorescência direta deve ser utilizada como meio auxiliar de diagnóstico; verifica-se a deposição de imunoglobulinas (IgM – imunoglobulina M e IgG – imunoglobulina G são as mais prevalente) e/ou de componentes do complemento (especialmente C3) ao longo da membrana basal. (Saccucci *et al.*, 2018; Sankar & Noujeim, 2017).

O tratamento baseia-se essencialmente na aplicação tópica de corticosteroides (terapêutica de primeira linha), contudo, não existe evidência científica que permita afirmar existir um tratamento de eleição (Sankar & Noujeim, 2017; Yeoh *et al.*, 2019).



Figura 4 – Placa esbranquiçada com eritema na mucosa oral. Adaptado de Yeoh *et al.*, 2019.



Figura 5 – Lesão erosiva com estrias queratóticas na periferia, no lábio inferior. Adaptado de Yeoh *et al.*, 2019.

1.4.2.1.1. Úlceras orais

As úlceras orais são a manifestação oral mais comumente relatada entre os pacientes com LES e aparecem mais frequentemente durante o período de exacerbação da doença (Rutter-Locher, Smith, Giles, & Sofat, 2017). São lesões com tendência a acometer o palato duro, com 1 a 2 cm de diâmetro e geralmente indolores (figura 6) (Pandey *et al.*, 2018).



Figura 6 – Úlcera eritematosa no palato duro.
Adaptado de Rodsaward *et al.*, 2017.

O estudo de Khatibi, Shakoopour, Jahromi e Ahmadzadeh (2012), que tinha como objetivo avaliar a prevalência de lesões orais em pacientes com LES, corrobora a informação relativa à prevalência das úlceras orais. Numa amostra de 188 pacientes, 102 pacientes (54,3%) apresentavam lesões orais, sendo as úlceras orais as mais prevalentes (28,1%).

Porém, no estudo de Hammoudeh *et al.* (2018), cujo objetivo foi avaliar a prevalência de manifestações orais em pacientes com LES no Qatar, verificou-se uma baixa prevalência de úlceras orais numa amostra de 77 pacientes (4,8% no palato duro e 2,4% no palato mole); segundo os autores, estes resultados podem dever-se ao facto da amostra ser constituída por um número reduzido de pacientes na fase de doença ativa. Manifestações orais como doença periodontal e cárie dentária apresentaram uma elevada prevalência.

1.4.2.2. Outras manifestações orais

- Hipossalialia – diminuição do fluxo salivar (Abrão *et al.*, 2016; Jonsson *et al.*, 1982; Leite *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2018);

Segundo Jonsson *et al.* (1982), a hipossalialia pode refletir diretamente uma disfunção das glândulas salivares em pacientes com LES. Segundo Leite *et al.* (2015), a atividade da doença, a idade e os medicamentos que o doente toma regularmente também mostraram estar associados à hipossalialia no LES.

- Xerostomia – sensação subjetiva de boca seca que pode estar associada ou não à hipossalialia (Abrão *et al.*, 2016; Jonsson *et al.*, 1982; Leite *et al.*, 2015);
- Disgeusia (Pandey *et al.*, 2018);
- Disfagia (Pandey *et al.*, 2018; Yeoh *et al.*, 2019);
- Sensação de ardor na cavidade oral (Abrão *et al.*, 2016; Pandey *et al.*, 2018);
- Candidíase oral (figura 7) (Abrão *et al.*, 2016; Pandey *et al.*, 2018);



Figura 7 – Candidíase oral. Adaptado de Morais e Silva, 2015.

- Queilite lúpica (figura 8) (Pandey *et al.*, 2018);



Figura 8 – Queilite lúpica. Adaptado de Morais e Silva, 2015.

- Disfunção temporomandibular (Abrão *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2018; Yeşiltepe & Yilmaz, 2018);

No estudo conduzido por Yeşiltepe e Yilmaz (2018), sinais e sintomas significativos

do comprometimento da articulação temporomandibular (ATM) foram observados em pacientes com LES. Com uma prevalência acima da verificada no grupo de controle, observou-se: (cl clinicamente) crepitação, dor à palpação dos músculos da mastigação e dor à palpação da ATM; (radiograficamente, por meio do CBCT – tomografia computadorizada de feixe cônico) esclerose, erosão e quisto subcondral na cabeça condilar, e achatamento e esclerose na eminência articular.

- Osteonecrose mandibular (Yang *et al.*, 2018).

Cabe salientar que os medicamentos utilizados para controlar a atividade da doença podem levar a alterações da mucosa oral. O tratamento a longo prazo com imunossupressores traduz-se numa maior suscetibilidade para infecções orais, particularmente candidíase (figura 7) e herpes (figura 9); o metotrexato, em particular, está associado ao aparecimento de lesões no palato duro (figura 10), no ventre da língua e lábio inferior (figura 11), e causa frequentemente mucosite; a ciclosporina causa frequentemente hiperplasia gengival (figura 12). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem induzir hemorragia gengival por inibição da agregação plaquetária. A hidroxicloroquina, do grupo dos antimaláricos, poderá causar pigmentação do palato duro (figura 13) e/ou do pavimento da boca (figura 14), embora seja pouco frequente. (Ángel *et al.*, 2010; Sankar & Noujeim, 2017).



Figura 9 – Herpes no lábio inferior causado por tratamento a longo prazo com imunossupressores. Adaptado de Morais e Silva, 2015.



Figura 10 – Lesão no palato duro causada por metotrexato. Adaptado de Sankar e Noujeim, 2017.



Figura 11 – Lesão no ventre da língua e lábio inferior causada por metotrexato. Adaptado de Sankar e Noujeim, 2017.



Figura 12 – Hiperplasia gengival causada pela ciclosporina. Adaptado de Gualtierotti, Marzano, Spadari e Cugno, 2019.



Figura 13 – Pigmentação do palato duro causada por medicamentos antimaláricos. Adaptado de Consolaro, Consolaro, Fracischone e Lencioni, 2011.



Figura 14 – Pigmentação do pavimento da boca causada por medicamentos antimaláricos. Adaptado de Consolaro *et al.*, 2011.

1.4.3. Autoanticorpos

O LES é caracterizado imunologicamente por uma vasta panóplia de anticorpos dirigidos contra antígenos autólogos de diferentes especificidades (nucleares, citoplasmáticos ou da superfície celular), denominados por autoanticorpos. Segundo a literatura científica atual, mais de 100 autoanticorpos diferentes foram identificados, alguns dos quais apresentam um papel claro no diagnóstico ou na monitorização da doença. (Didier *et al.*, 2018; Gergianaki & Bertsias, 2018).

Os anticorpos antinucleares (ANA) são um grupo heterogêneo de autoanticorpos detetados na maioria dos pacientes com LES (94-100%), pela técnica de imunofluorescência indireta em substrato de células HEp-2, que reagem contra vários antígenos nucleares (dsDNA, nucleossoma, Sm, histona, Ro, La, RNP) de células humanas normais. Dada a sua elevada sensibilidade para o LES, a sua pesquisa constitui o teste de primeira linha em pacientes com suspeita da doença. Contudo, apresentam baixa especificidade (resultado positivo não confirma o diagnóstico da doença), uma vez que podem ser encontrados em circunstâncias diferentes, nomeadamente outras doenças autoimunes, doenças hematológicas e hepáticas, infeções virais, consumo de drogas e em indivíduos aparentemente saudáveis. (Didier *et al.*, 2018; Gergianaki & Bertsias, 2018; Vlaga *et al.*, 2018).

Os autoanticorpos anti-dsDNA e anti-Sm, detetados pelo teste imunoenzimático ELISA (ensaio de imunoabsorção ligado a enzima), confirmam o diagnóstico, uma vez que são altamente específicos para o LES (tabela 5) (Gergianaki & Bertsias, 2018; Kumar, Abbas, & Aster, 2016).

Tabela 5 – Principais autoanticorpos associados ao LES. Adaptado de Didier *et al.*, 2018.

	Autoanticorpos	Prevalência	Sensibilidade	Especificidade
ANA	Anti-dsDNA	43-92%	8-54%	89-99%
	Anti-nucleossoma	59.8-61.9%	52-61%	87.5-95.7%
	Anti-Sm	15-55.5%	10-55%	98-100%
	Anti-histona	50-81%	-	-
	Anti-Ro/SSA	36-64%	-	-
	Anti-La/SSB	8-33.6%	25.7%	96.7%
	Anti-RNP	23.3-49%	8-69%	25.82%
Outros	Anti-C1q	4-60%	28%	92%
	Anti-ribossomal P	12-60%	36%	97-100%
	Antifosfolípidos	29-46%	-	-

Existe crescente evidência científica de que determinados autoanticorpos estão associados a diferentes fenótipos clínicos do LES (Bengtsson & Rönnblom, 2017; Didier *et al.*, 2018):

- Autoanticorpos anti-dsDNA estão associados a uma maior prevalência de nefropatia, anemia hemolítica e febre (Cervera, Khamashta, & Hughes, 2009);
- A presença simultânea dos autoanticorpos anti-dsDNA, anti-nucleossoma e anti-histona tem sido associada a um envolvimento renal grave (Didier *et al.*, 2018);
- Autoanticorpos anti-Sm foram mais prevalentes em pacientes com úlceras orais e miosite, e parecem estar relacionados com a nefrite lúpica (Cervera *et al.*, 2009; Didier *et al.*, 2018);
- Autoanticorpos anti-Ro/SSA encontram-se associados a lesões cutâneas subagudas e trombocitopenia (Cervera *et al.*, 2009);
- Autoanticorpos anti-La/SSB encontram-se associados ao *rash* malar, lesões cutâneas subagudas, fotossensibilidade, artrite, serosite e trombose (Cervera *et al.*, 2009);
- Os autoanticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB são responsáveis pelo lúpus neonatal por passagem destes autoanticorpos maternos por via transplacentar para o

- feto (Didier *et al.*, 2018; Renz, 2012);
- A correlação entre autoanticorpos anti-RNP e o fenótipo do LES está por esclarecer (Didier *et al.*, 2018);
 - Autoanticorpos anti-C1q podem ser encontrados 2 a 6 meses antes do início da nefrite lúpica (Didier *et al.*, 2018);
 - Autoanticorpos anti-ribossomal P estão relacionados com manifestações neuropsiquiátricas, especialmente psicose lúpica (Didier *et al.*, 2018; Renz, 2012);
 - Autoanticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I) estão fortemente associados a fenômenos tromboembólicos e a abortos espontâneos, a chamada síndrome antifosfolipídica (Cervera *et al.*, 2009; Didier *et al.*, 2018).

1.5. Diagnóstico e critérios de classificação

O diagnóstico do LES é estabelecido com base na associação dos achados clínicos, laboratoriais, serológicos e histológicos dos órgãos afetados (Thong & Olsen, 2017). Porém, dada a elevada heterogeneidade clínica, bem como dos mecanismos imunopatológicos subjacentes, o diagnóstico torna-se bastante desafiador e complexo (Kaul *et al.*, 2016; Pedrosa, Lopes, & Azevedo, 2014).

Os profissionais de saúde, na prática clínica, tendem a usar critérios de classificação para auxiliar no diagnóstico, uma vez que, até ao momento, nenhum critério de diagnóstico foi validado. É importante ressaltar que, esses critérios foram desenvolvidos com o intuito de classificar e não de diagnosticar, no sentido de uniformizar os estudos epidemiológicos da doença. (Gergianaki & Bertias, 2018; Kaul *et al.*, 2016; Thong & Olsen, 2017).

Atualmente, os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR), atualizados em 1997, e do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), propostos em 2012, são considerados válidos para o LES (Rekvis, 2018).

- **Critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR), 1997**

O diagnóstico é estabelecido na presença de, pelo menos, 4 dos 11 critérios (clínicos e/ou laboratoriais) descritos na tabela 6 (Smith & Shmerling, 1999).

Tabela 6 – Critérios de classificação do LES propostos pelo *American College of Rheumatology*, atualizados em 1997. Adaptado de Smith e Shmerling, 1999.

Critérios	Definições
1. Rash malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, não atingindo as pregas nasolabiais.
2. Erupção discoide	Placas eritematosas elevadas com escamas queratóticas aderidas e congestão folicular; lesões cicatriciais podem ocorrer em lesões antigas.
3. Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de uma reação incomum à luz solar.
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor.
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6. Serosite	Pleurite – histórico convincente de dor pleurítica, atrito pleural auscultado por um médico ou evidência de derrame pleural; ou Pericardite – documentada pelo eletrocardiograma, atrito pericárdico ou derrame pericárdico.
7. Distúrbio renal	Proteinúria persistente >0,5 g/dL ou >3+ se não quantificada; ou

	Cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8. Distúrbio neurológico	<p>Convulsões – na ausência de causas medicamentosas ou distúrbios metabólicos conhecidos (por exemplo, uremia, cetoacidose ou distúrbio eletrolítico);</p> <p>ou</p> <p>Psicose – na ausência de causas medicamentosas ou distúrbios metabólicos conhecidos (por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico).</p>
9. Distúrbio hematológico	<p>Anemia hemolítica – com reticulocitose;</p> <p>ou</p> <p>Leucopenia – $<4,0 \times 10^9/L$ ($4.000/mm^3$) total em duas ou mais ocasiões;</p> <p>ou</p> <p>Linfopenia – $<1,5 \times 10^9/L$ ($1.500/mm^3$) em duas ou mais ocasiões;</p> <p>ou</p> <p>Trombocitopenia – $<100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/mm^3$) na ausência de causas medicamentosas.</p>
10. Distúrbio imunológico	<p>Titulação anormal de anticorpo anti-DNA nativo;</p> <p>ou</p> <p>Anti-Sm – presença de anticorpos contra o antígeno nuclear Sm;</p> <p>ou</p> <p>Resultados positivos para anticorpos antifosfolídeos com base em (1) nível sérico anormal de IgG ou IgM anticardiolipina, (2) teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método standardizado ou (3)</p>

	<p>resultado falso-positivo no teste serológico para sífilis que se sabia ser positivo por pelo menos seis meses e confirmado pelo teste de imobilização do <i>Treponema Pallidum</i> ou teste de fluorescência da absorção do anticorpo antitreponema.</p>
<p>11. Anticorpo antinuclear (ANA)</p>	<p>Título anormal de ANA por imunofluorescência ou ensaio equivalente, na ausência de medicamentos reconhecidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.</p>

• **Critérios de classificação do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*, 2012**

O diagnóstico é estabelecido na presença de, pelo menos, 4 dos 17 critérios descritos na tabela 7, incluindo pelo menos um critério clínico e um imunológico; ou na presença de nefrite lúpica, comprovada por biópsia, associada a anticorpos antinucleares (ANA) ou anticorpos anti-dsDNA (Petri *et al.*, 2012).

Tabela 7 – Critérios de classificação do LES propostos pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* em 2012. Adaptado de Petri *et al.*, 2012.

Critérios Clínicos
<p>1. Lúpus cutâneo agudo ou subagudo:</p> <p style="padding-left: 40px;">a) Agudo: eritema malar, lúpus bolhoso, necrose epidérmica tóxica (variante do lúpus), eritema maculopapular, eritema fotossensível;</p> <p style="padding-left: 40px;">b) Subagudo: lesões psoriasiformes e/ou anulares policíclicas.</p>
<p>2. Lúpus cutâneo crônico, inclui: erupção clássica discoide (localizada e generalizada), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica, lúpus mucoso, lúpus eritematoso tímido, perniose lúpica, sobreposição de líquen plano com lúpus discoide.</p>
<p>3. Úlceras orais ou úlceras nasais.</p>
<p>4. Alopecia não cicatricial.</p>

5. Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular; ou artralgia envolvendo duas ou mais articulações com, pelo menos, 30 minutos de rigidez matinal.
6. Serosite: pleurisia típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural, com dor pericárdica típica.
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou vestígios de hemácias.
8. Neurológico: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana, estado de confusão mental agudo.
9. Anemia hemolítica.
10. Leucopenia $<4.000/mm^3$ ou linfopenia $<1.000/mm^3$, na ausência de outra causa desconhecida.
11. Trombocitopenia $<100.000/mm^3$, na ausência de outra causa desconhecida.

Critérios Imunológicos

12. Concentração de anticorpos antinucleares (ANA) maior do que a escala de referência laboratorial.
13. Concentração de anticorpos anti-dsDNA maior do que a escala de referência laboratorial (ou duas vezes o intervalo de referência, se identificado por ELISA).
14. Anti-Sm: presença de anticorpos contra o antígeno nuclear Sm.
15. Resultados positivos para anticorpos antifosfolídeos, conforme determinado por qualquer um dos seguintes:
 - Teste positivo para anticoagulante lúpico;
 - Teste falso-positivo para reabsorção rápida de plasma;
 - Titulação moderada ou alta da concentração de anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM);
 - Teste positivo para anticorpo anti- β_2 -glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM).
16. Níveis reduzidos de complemento (C3, C4, CH50).
17. Teste de Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Os critérios de classificação estabelecidos pelo SLICC (2012) exibem uma maior sensibilidade (97% vs. 83%), especialmente no início da doença (nos primeiros 5 anos: 89.3% vs. 76%), mas menor especificidade (84% vs. 96%), quando comparados com os critérios de classificação do ACR (1997) (Inês *et al.*, 2015; Petri *et al.*, 2012).

1.6. Terapêutica farmacológica

A terapêutica desta patologia autoimune deve ser adaptada e direcionada a cada doente, em função do grau de comprometimento do(s) órgão(s) ou sistema(s) afetado(s); tendo como principais objetivos controlar os sintomas e a atividade da doença, e prevenir a lesão de outros órgãos ou sistemas, a fim de melhorar a qualidade de vida do doente (Kaul *et al.*, 2016; Kuhn *et al.*, 2015; Thong & Olsen, 2017; Yeoh *et al.*, 2018).

A terapêutica convencional é baseada na prescrição de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antimaláricos e corticosteroides, na maior parte dos casos de doença ligeira ou moderada (por exemplo, para artrite ou serosite); ou corticosteroides em doses mais elevadas associados a imunossupressores, nos casos de maior gravidade (por exemplo, para nefrite lúpica) (Touma & Gladman, 2017). Contudo, para além do número considerável de efeitos colaterais, 30% a 40% dos pacientes têm a doença persistentemente ativa e os restantes sofrem de surtos recorrentes; portanto, há claramente a necessidade de desenvolvimento e implementação de estratégias terapêuticas específicas, que poderão representar uma alternativa ou complemento à terapêutica convencional (Prete *et al.*, 2018; Sciascia, Radin, Roccatello, Sanna, & Bertolaccini, 2018).

Ao longo da última década, tentativas de alcançar uma melhor compreensão das vias celulares e moleculares envolvidas na patogénese possibilitaram o desenvolvimento de terapêuticas biológicas que visam, especificamente, mediadores cruciais da doença. As terapêuticas biológicas existentes têm como principais alvos farmacológicos as células B e T, devido ao contributo notável que apresentam na patogénese. Outros componentes do sistema imunitário, nomeadamente as citocinas (principalmente IL-6 – interleucina-6, IFN- α – interferão- α , TNF- α – fator de necrose tumoral- α), também têm sido um alvo para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. (Figura 15). (Sciascia *et al.*, 2018).

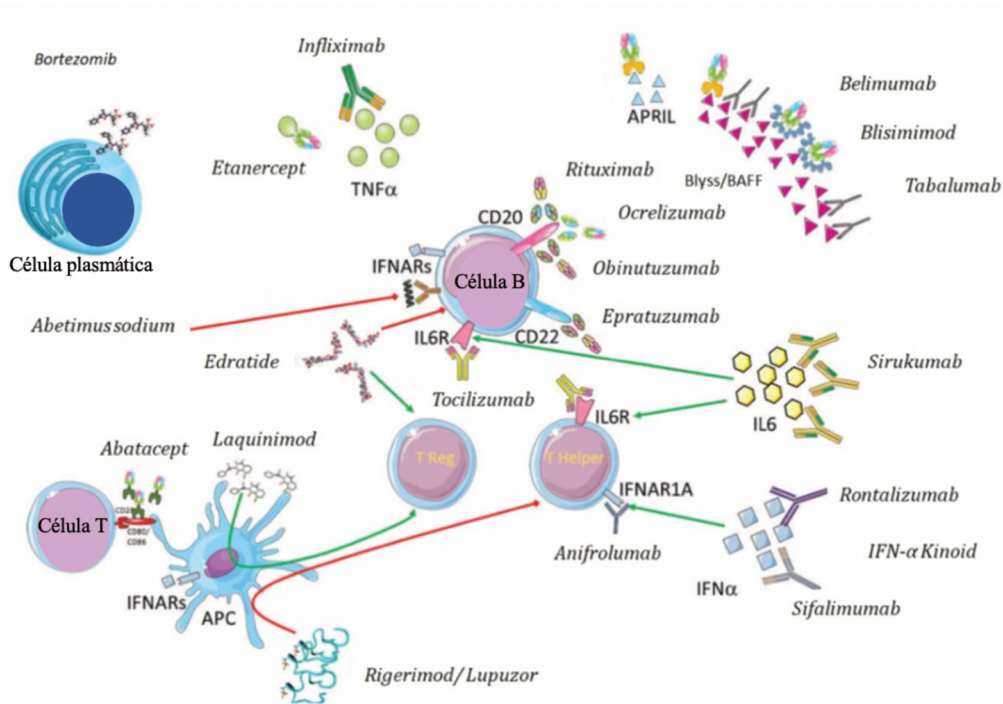


Figura 15 – Principais alvos terapêuticos biológicos em estudo na atualidade, nas fases II e III do LES. Adaptado de Sciascia *et al.*, 2018.

Até aos dias de hoje, o belimumab é o único agente biológico aprovado para o tratamento do LES (Blair & Duggan, 2018).

O belimumab trata-se de um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina G subclasse 1) humano específico para a proteína humana solúvel estimuladora dos linfócitos B (BLyS; também referida como BAFF – fator de ativação de células B) (Yeoh *et al.*, 2018). Este, ao ligar-se à BLyS, inativa-a, inibindo assim a sobrevivência das células B (incluindo as células B autorreativas) e reduzindo a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas (Blair & Duggan, 2018).

Atualmente, o belimumab está indicado como terapêutica adjuvante em doentes que preencham cumulativamente as seguintes condições: doença ativa, resultado positivo para determinados autoanticorpos (nomeadamente anti-dsDNA), ausência de resposta à terapêutica convencional (Blair & Duggan, 2018).

2. DOENÇA PERIODONTAL

2.1. Definição

O termo “doença periodontal” engloba uma ampla variedade de condições inflamatórias crônicas que comprometem a integridade dos tecidos de proteção e/ou suporte das peças dentárias, ou seja, o periodonto (figura 16). De progressão contínua, alternando entre períodos de remissão e exacerbação, a doença periodontal considera-se como o resultado de uma interação complexa entre os microrganismos presentes na placa bacteriana e o sistema imune do hospedeiro, sob a influência de fatores ambientais e genéticos. (Kinane *et al.*, 2017; Nazir, 2017).

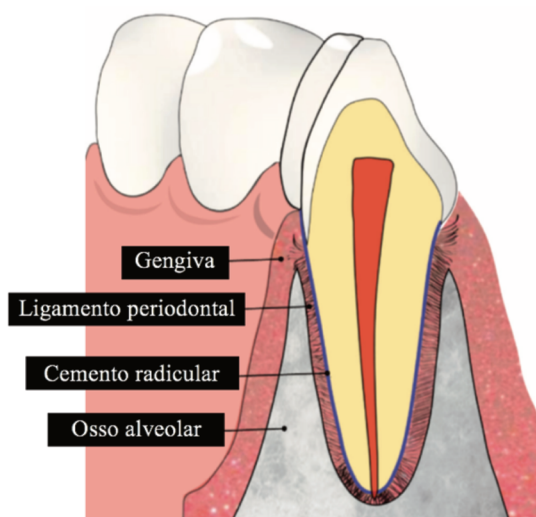


Figura 16 – Constituição do periodonto: gengiva (função de proteção); ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar (função de suporte). Adaptado de Muñoz-Carrillo *et al.*, 2019.

A gengivite e a periodontite são as duas formas clínicas mais comuns de doença periodontal (Muñoz-Carrillo *et al.*, 2019).

A gengivite corresponde à fase inicial da doença e é uma condição inflamatória reversível (caso seja eliminado o fator etiológico – placa bacteriana) do periodonto superficial, manifestando-se, clinicamente, através do aumento do volume gengival, coloração avermelhada e hemorragia; no entanto, não apresenta perda de inserção (o epitélio de união mantém-se unido ao dente) (Almeida *et al.*, 2006; Sanz, D’aiuto, Deanfield, & Fernandez-Avilés, 2010).

A gengivite pode evoluir para periodontite, apesar de não ser obrigatoriamente um sinal de periodontite (Almeida *et al.*, 2006).

A periodontite, por sua vez, corresponde a uma condição inflamatória irreversível que atinge os tecidos periodontais mais profundos (ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar), causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar; podendo, conseqüentemente, levar à perda de dentes (Almeida *et al.*, 2006; Sanz *et al.*, 2010).

2.2. Classificação

Até ao presente, a classificação das doenças periodontais tem vindo a sofrer uma constante evolução (Silva-Boghossian, dos Santos, & Barreto, 2018).

Em 1989, a Academia Americana de Periodontologia (AAP) propôs o primeiro sistema de classificação no âmbito da Periodontologia que, embora adotado pela maioria da comunidade científica mundial durante uma década, apresentava limitações que fizeram desta uma classificação pouco clara. Numa tentativa de colmatar estas limitações surge, assim, em 1999, uma nova classificação das doenças periodontais; que, até aos últimos anos, foi a mais aceite pela comunidade científica (tabela 8). (Armitage, 1999; Highfield, 2009; Tonetti & Sanz, 2019).

Tabela 8 – Resumo da classificação das doenças periodontais de 1999. Adaptado de Armitage, 1999.

<p>Doenças gengivais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induzidas por placa bacteriana • Não induzidas por placa bacteriana
<p>Periodontite agressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localizada • Generalizada
<p>Periodontite crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localizada

<ul style="list-style-type: none">• Generalizada
Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas <ul style="list-style-type: none">• Associada a alterações hematológicas• Associada a alterações genéticas• Sem outra causa específica
Doenças periodontais necrosantes <ul style="list-style-type: none">• Gengivite ulcerativa necrosante• Periodontite ulcerativa necrosante
Abcessos do periodonto <ul style="list-style-type: none">• Abcesso gengival• Abcesso periodontal• Abcesso pericoronário
Periodontite associada a lesões endodônticas <ul style="list-style-type: none">• Lesões endo-periodontais
Deformidades e condições de desenvolvimento ou adquiridas <ul style="list-style-type: none">• Fatores localizados, relacionados ao dente, que modificam ou predisõem a gengivite/periodontite induzida por placa bacteriana• Condições e deformidades mucogengivais ao redor do dente• Condições e deformidades mucogengivais em áreas edêntulas• Trauma oclusal

Com os avanços científicos no âmbito da Periodontologia, o sistema de classificação anterior revelou-se desajustado à realidade atual. Por conseguinte, em novembro de 2017, no evento “The World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions”, em Chicago, a Academia Americana de Periodontologia (AAP) e a Federação Europeia de Periodontologia (EFP) propuseram uma nova classificação para as doenças e condições periodontais e peri-implantares, capaz de fazer a ligação entre o diagnóstico, a prevenção e o tratamento; caminhando, assim, no sentido de se exercer uma medicina dentária individualizada e precisa. (Tabela 9). (Dietrich *et al.*, 2019; Steffens & Marcantonio, 2018; Tonetti & Sanz, 2019).

Tabela 9 – Resumo da classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares de 2017. Adaptado de Steffens e Marcantonio, 2018.

DOENÇAS E CONDIÇÕES PERIODONTAIS
<p>Grupo I: <u>Saúde periodontal, doenças e condições gengivais</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Saúde gengival e saúde periodontal 2. Gengivite induzida por placa bacteriana 3. Doenças gengivais não induzidas por placa bacteriana
<p>Grupo II: <u>Periodontite</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doenças periodontais necrosantes 2. Periodontite 3. Periodontite como manifestação de doenças sistémicas
<p>Grupo III: <u>Outras condições que afetam o periodonto</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Manifestações periodontais de doenças e condições sistémicas 2. Abscessos periodontais e lesões endo-periodontais 3. Condições e deformidades mucogengivais 4. Forças oclusais traumáticas 5. Fatores relacionados com os dentes e próteses
DOENÇAS E CONDIÇÕES PERI-IMPLANTARES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Saúde peri-implantar 2. Mucosite peri-implantar 3. Peri-implantite 4. Deficiências nos tecidos moles e duros peri-implantares

Nesta nova classificação, entre todas as alterações que surgiram relativamente ao sistema de classificação anterior, salienta-se o facto das categorias “Periodontite Crónica” e “Periodontite Agressiva” estarem agrupadas numa só categoria denominada “Periodontite”, passando esta a ser categorizada segundo diferentes estádios e graus (Dietrich *et al.*, 2019; Tonetti & Sanz, 2019).

O estádio de periodontite (I, II, III ou IV) representa a severidade da doença e, este, deve ser primariamente definido de acordo com uma “caraterística determinante”, a perda de inserção clínica; não sendo possível, recorre-se à perda óssea radiográfica. Por

vezes existem “fatores de complexidade” capazes de modificar o estágio, como os defeitos de furca e/ou mobilidades dentárias de grau elevado. É ainda de salientar que em pacientes tratados com sucesso, o estágio não deverá diminuir. (Tabela 10). (Steffens & Marcantonio, 2018).

Tabela 10 – Classificação dos estádios de periodontite. Adaptado de Silva-Boghossian *et al.*, 2018.

ESTÁDIO DE PERIODONTITE		I	II	III	IV
SEVERIDADE	Perda de inserção clínica interproximal, no sítio de maior perda	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	
	Perda óssea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Até 1/2 ou até 1/3 apical da raiz	
	Perda dentária	Não existe perda dentária devido à periodontite		≤ 4 dentes perdidos devido à periodontite	≥ 5 dentes perdidos devido à periodontite
COMPLEXIDADE	Local	- Máxima PS ≤ 4 mm - Padrão de perda óssea horizontal	- Máxima PS ≤ 5 mm - Padrão de perda óssea horizontal	Em adição ao estágio II: - PS ≥ 6 mm - Perda óssea vertical ≥ 3 mm - Defeitos de furca (II ou III) - Defeitos de crista moderados	Em adição ao estágio III: - Disfunção mastigatória - Trauma oclusal secundário (mobilidade grau 2 ou 3) - Defeitos de crista severos - Problemas mastigatórios - < 20 dentes remanescentes

EXTENSÃO	Para todos os estádios, deve-se classificar quanto à extensão: <u>localizada</u> (< 30% dos dentes envolvidos), <u>generalizada</u> (≥ 30% dos dentes envolvidos) ou <u>padrão molar/incisivo</u> .
-----------------	---

PS – Profundidade de Sondagem.

O grau de periodontite (A, B ou C) reflete o risco de progressão da doença e os seus efeitos na saúde sistémica do indivíduo. Numa fase inicial, um paciente com periodontite deve ser classificado como estando no grau B e, consoante as evidências diretas ou indiretas de progressão, poderá passar para o grau A ou C. Após a determinação do grau pela evidência de progressão, este poderá vir a ser modificado pela presença de fatores de risco, como são o caso dos hábitos tabágicos e diabetes *mellitus*. (Tabela 11). (Steffens & Marcantonio, 2018).

Tabela 11 – Classificação dos graus de periodontite. Adaptado de Silva-Boghossian *et al.*, 2018.

GRAU DE PERIODONTITE			A (taxa de progressão lenta)	B (taxa de progressão moderada)	C (taxa de progressão rápida)
CRITÉRIOS PRIMÁRIOS	Evidência direta de progressão	Informação longitudinal (perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica)	Nenhuma evidência de perda em 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	< 0,25 mm	0,25 a 1 mm	> 1 mm

		Fenótipo do caso	Depósitos densos de biofilme com níveis baixos de destruição periodontal	Destruição periodontal proporcional com os depósitos de biofilme	- Destruição excede o que seria expectável com os depósitos de biofilme - Padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ou doença de início precoce
MODIFICADORES DE GRAU	Fatores de risco	Hábitos tabágicos	Sem fatores de risco	< 10 cigarros/dia	≥ 10 cigarros/dia
		Diabetes		HbA1c < 7% em diabéticos	HbA1c ≥ 7% em diabéticos

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c.

2.3. Epidemiologia

A doença periodontal é, provavelmente, a doença inflamatória crónica mais comum da humanidade, afetando praticamente todas as faixas etárias e populações geográficas (Nazir, 2017; Tonetti, Jepsen, Jin, & Otomo-Corgel, 2017). No caso particular da periodontite, é a sexta doença mais prevalente em todo o mundo e é frequentemente reconhecida como a principal causa de edentulismo em adultos (Tonetti *et al.*, 2017).

Em Portugal, um estudo de prevalência no âmbito das três maiores doenças orais crónicas (periodontite, patologia peri-implantar e cárie dentária) revelou que 65,6% dos

pacientes apresentavam pelo menos uma condição aguda (gingivite ou mucosite) e que 46,5% dos pacientes apresentavam pelo menos uma das três principais doenças orais crônicas: periodontite (17,6%), patologia peri-implantar (13,9%) ou cárie dentária (36,6%) (de Araújo Nobre & Maló, 2017).

2.4. Etiopatogénese

A cavidade oral, à semelhança de outras estruturas do corpo humano, encontra-se colonizada por uma vasta diversidade de microrganismos (incluindo bactérias, vírus, fungos, *Archaea* e protozoários) que constituem a microflora oral (Frédéric, Michel, & Selenia, 2018).

Numa condição de saúde periodontal existe uma relação de homeostase entre a microflora oral e a resposta imune do hospedeiro. Contudo, pode surgir uma quebra da homeostase, quer por um aumento do número e/ou pela virulência dos microrganismos da placa bacteriana, quer por uma diminuição da capacidade da resposta do hospedeiro a esta agressão; levando, assim, a uma condição de doença. (Figura 17). (Roberts & Darveau, 2015).

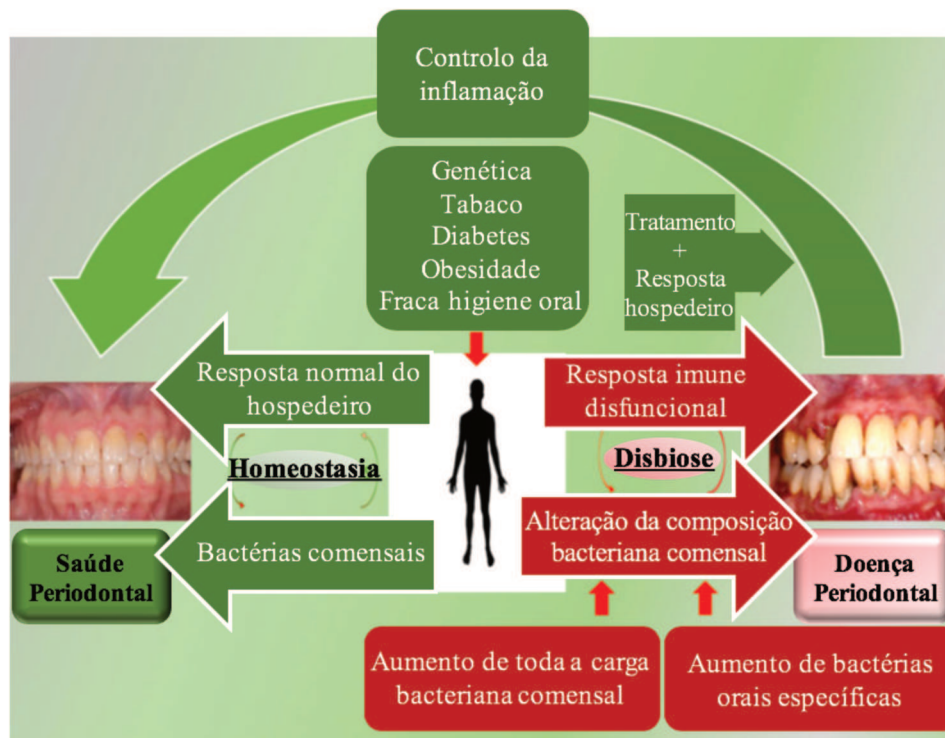


Figura 17 – Saúde periodontal e doença em função da microflora oral e resposta imune do hospedeiro. Adaptado de Roberts e Daryeau, 2015.

Na doença periodontal, contrariamente ao que acontece numa condição de saúde, há um predomínio de bactérias gram-negativas anaeróbias que colonizam a área subgingival, nomeadamente *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Essas bactérias gram-negativas apresentam na sua membrana lipopolissacarídeos (LPS) que, uma vez reconhecidos pelos recetores *toll-like* (TLRs) das células do hospedeiro, desencadeiam uma série de reações imunopatogénicas que induzem a estimulação de várias células pertencentes ao sistema imune (neutrófilos, linfócitos e macrófagos). Estas células de defesa vão, por sua vez, produzir mediadores inflamatórios e potencialmente destrutivos dos tecidos periodontais, nomeadamente as citocinas – interleucina 1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α); prostaglandinas E2 (PGE2) e metaloproteinases da matriz (MMPs). Se esta resposta inflamatória não conseguir eliminar o estímulo microbiano, estabelece-se um processo inflamatório crónico com degradação progressiva dos tecidos periodontais, conduzindo à periodontite. (Figura 18). (Muñoz-Carrillo *et al.*, 2019; Roberts & Darveau, 2015; Sanz *et al.*, 2010).

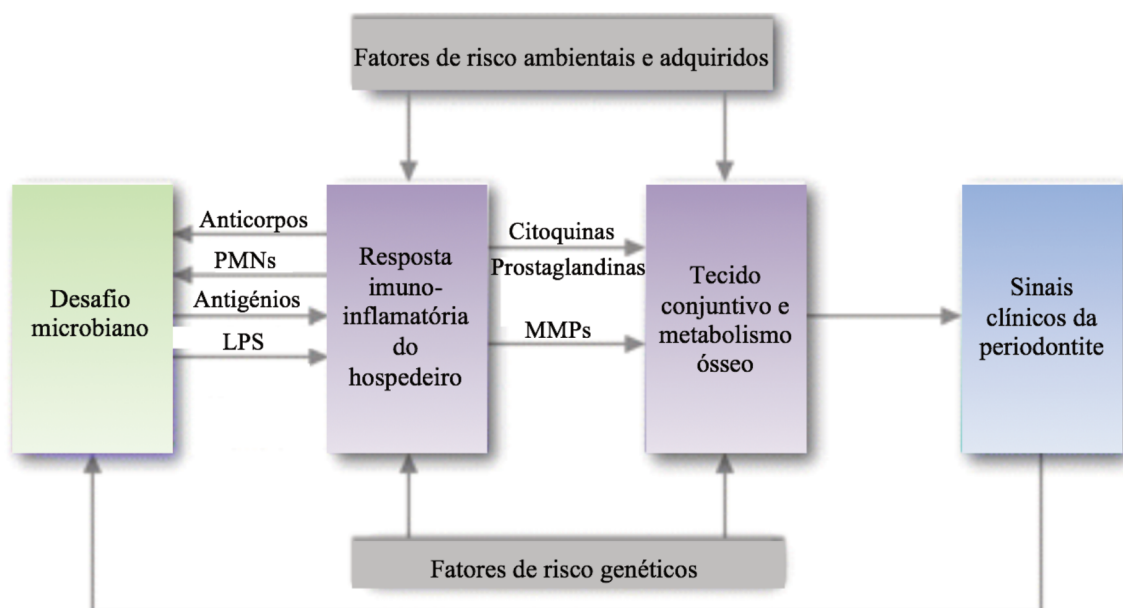


Figura 18 – Modelo exemplificativo da patogénese da doença periodontal. Adaptado de Sanz *et al.*, 2010. LPS – lipopolissacarídeos; MMPs – metaloproteinases da matriz; PMNs – neutrófilos polimorfonucleares.

Cabe ainda salientar que, embora a ação bacteriana seja essencial para o início da doença periodontal, existem outros fatores que podem ser determinantes da severidade e

da expressão clínica da doença. Atualmente, o tabagismo, uma higiene oral deficitária, alterações hormonais, doenças sistêmicas (por exemplo, a diabetes *mellitus*), certos medicamentos (nomeadamente os que estão associados a uma redução do fluxo salivar, como os antidepressivos tricíclicos, atropina, anti-histamínicos e betabloqueadores), o stress, o avançar da idade e a hereditariedade são considerados como possíveis fatores de risco da doença periodontal. (Nazir, 2017).

2.4.1. Alterações histopatológicas

A evolução da doença periodontal pode ser dividida em quatro fases distintas:

- Lesão inicial (2 a 4 dias após a acumulação de placa bacteriana): vasculite dos vasos subjacentes ao epitélio juncional, migração de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) através do epitélio juncional para o sulco gengival, aumento do fluxo do fluido crevicular gengival (exsudado inflamatório) e perda do colagénio perivascular;
- Lesão precoce (4 a 7 dias após a acumulação de placa bacteriana, até 2 semanas): infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo com um aumento significativo dos linfócitos T e os fibroblastos apresentam alterações citotóxicas (diminuição da produção de colagénio);
- Lesão estabelecida (2 a 3 semanas após a acumulação de placa bacteriana): infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo com predomínio de linfócitos, migração intensa de PMNs para o sulco gengival e inicia-se a formação da bolsa (epitélio da bolsa) – não existe destruição do osso alveolar;
- Lesão avançada: formação da bolsa periodontal (epitélio juncional é convertido em epitélio da bolsa), reabsorção do osso alveolar, perda contínua de colagénio e infiltrado inflamatório com predomínio de células plasmáticas.

(Lindhe e Lang, 2015; Muñoz-Carrillo *et al.*, 2019).

2.5. Diagnóstico

Estabelecer um diagnóstico preciso é a base para o sucesso do tratamento periodontal (Srivastava, Nayak, & Rana, 2017).

O correto diagnóstico periodontal advém de uma análise detalhada da história clínica do paciente (anamnese) combinada com um exame clínico periodontal minucioso e exame radiográfico. Ocasionalmente, informações adicionais poderão ser requeridas por meio de testes microbiológicos, bioquímicos e/ou genéticos. (Kinane *et al.*, 2017; Srivastava *et al.*, 2017).

O exame clínico periodontal baseia-se, essencialmente, na avaliação de determinados parâmetros clínicos, nomeadamente o índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem, margem gengival, nível de inserção clínico, lesões de furca, mobilidade dentária, defeitos mucogengivais, restaurações debordantes e impactação alimentar (tabela 12) (Lindhe & Lang, 2015; Preshaw, 2015).

Tabela 12 – Parâmetros clínicos a avaliar no diagnóstico periodontal. Adaptado de Lindhe e Lang, 2015; Preshaw, 2015.

PARÂMETROS CLÍNICOS	
<p>Índice de Placa (IP)</p>	<p>⇒ Reflete o nível de higiene oral do paciente;</p> <p>- Em cada dente, a avaliação é feita em 4 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular e palatino/lingual;</p> <p>- É obtido pela seguinte fórmula:</p> $IP(\%) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de superfícies com placa}}{\text{n}^\circ \text{ de superfícies avaliadas}} \times 100$
<p>Índice Gengival (IG)</p>	<p>⇒ Reflete o grau de inflamação dos tecidos;</p> <p>- Em cada dente, a sondagem é feita em 4 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular e palatino/lingual;</p> <p>- É obtido pela seguinte fórmula:</p> $IG(\%) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de superfícies com hemorragia}}{\text{n}^\circ \text{ de superfícies avaliadas}} \times 100$

<p>Profundidade de Sondagem (PS)</p>	<p>⇒ Corresponde à distância, em milímetros, desde a margem gengival até à parte mais apical do sulco gengival ou bolsa periodontal (figura 19);</p> <p>- Em cada dente, a sondagem é feita em 6 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-palatino/lingual, centro-palatino/lingual, disto-palatino/lingual.</p>
<p>Hemorragia à Sondagem (HS)</p>	<p>⇒ Avalia a presença de inflamação subgengival;</p> <p>- A medição é feita concomitantemente com a avaliação da profundidade de sondagem;</p> <p>- É obtida pela seguinte fórmula:</p> $HS(\%) = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de superfícies com hemorragia à sondagem}}{\text{n}^{\circ} \text{ de superfícies avaliadas}} \times 100$
<p>Margem Gengival</p>	<p>⇒ Em cada dente, a avaliação é feita em 6 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-palatino/lingual, centro-palatino/lingual, disto-palatino/lingual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idealmente encontra-se ao nível da junção amelocimentária; • Quando se encontra acima da junção amelocimentária, estamos perante um aumento do volume gengival (AVG); • Quando se encontra abaixo da junção amelocimentária, estamos perante uma recessão gengival (RG).
<p>Nível de Inserção Clínico (NIC)</p>	<p>⇒ Corresponde à distância, em milímetros, desde a junção amelocimentária até à parte mais apical do sulco gengival ou bolsa periodontal (figura 19).</p> <p>- Clinicamente, é obtido através da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem alteração da margem gengival: NIC = PS; • Aumento do volume gengival (AVG): NIC = PS – AVG; • Recessão gengival (RG): NIC = PS + RG.

Lesões de Furca	<ul style="list-style-type: none">• Classe I: perda horizontal dos tecidos de suporte $\leq 3\text{mm}$;• Classe II: perda horizontal dos tecidos de suporte $> 3\text{mm}$, mas sem atingir a largura total da área da furca;• Classe III: destruição horizontal na totalidade da largura dos tecidos de suporte do dente na área da furca.
Mobilidade Dentária	<ul style="list-style-type: none">• Grau 0: mobilidade da coroa dentária de 0,1 a 0,2mm no sentido horizontal (mobilidade fisiológica);• Grau 1: mobilidade da coroa dentária de 0,2 a 1mm no sentido horizontal;• Grau 2: mobilidade da coroa dentária $> 1\text{mm}$ no sentido horizontal;• Grau 3: mobilidade da coroa dentária no sentido horizontal e vertical.
Outros: defeitos mucogengivais, restaurações debordantes e impactação alimentar.	

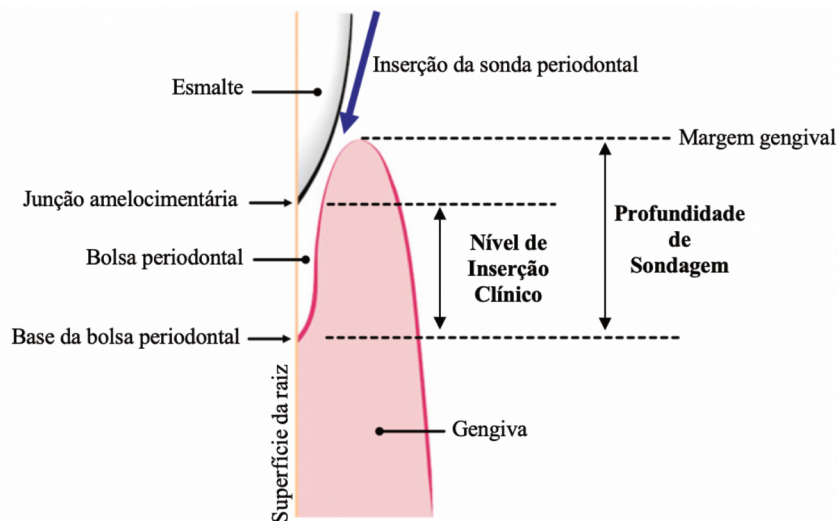


Figura 19 – Diagrama ilustrativo de uma bolsa periodontal, esclarecendo os conceitos de profundidade de sondagem e de nível de inserção clínico. Adaptado de Preshaw *et al.*, 2012.

Ainda assim, é preciso considerar que as medições clínicas obtidas pela sondagem periodontal são pouco precisas e exatas, uma vez que a sondagem periodontal poderá ser influenciada pela espessura da sonda periodontal, pela pressão que é aplicada na sonda

(idealmente deverá ser aplicada uma força de 0,20 a 0,25 Newtons, ou seja, aproximadamente 0,20 a 0,25g), pela angulação inadequada da sonda e/ou pelo grau de inflamação dos tecidos periodontais, o que levará a resultados variáveis (Lindhe & Lang, 2015; Preshaw, 2015).

No que concerne ao exame radiográfico, o médico dentista recorre, comumente, a um conjunto de radiografias periapicais (obtidas através da técnica do paralelismo) e à ortopantomografia. A análise das radiografias periapicais permite avaliar o padrão (horizontal ou vertical) e a extensão (generalizada ou localizada) da perda óssea e, permite também, entre outras observações gerais, identificar possíveis envolvimentos da região de furca e lesões apicais. A ortopantomografia, por sua vez, poderá ser tida em consideração para uma observação geral da cavidade oral, apesar de possibilitar uma análise menos detalhada quando comparada com as radiografias periapicais. (Baker & Needleman, 2010).

Contudo, deve-se salientar que o exame radiográfico será, apenas, um complemento ao exame clínico periodontal, uma vez que o diagnóstico da doença periodontal é, fundamentalmente, clínico (Preshaw, 2015).

2.6. Plano de tratamento periodontal

O tratamento periodontal tem como objetivo primordial a estabilização da progressão da doença. Sendo necessário, para tal, criar condições favoráveis ao estabelecimento e manutenção de uma microflora oral compatível com a saúde periodontal. (Kinane *et al.*, 2017).

O plano de tratamento periodontal varia em função da especificidade de cada caso e engloba quatro fases com objetivos distintos, nomeadamente:

- Fase sistêmica: avaliação dos fatores de risco associados ao paciente com o intuito de reduzir ou eliminar a sua influência no tratamento periodontal (exemplos: tabagismo, diabetes *mellitus* descontrolada);
- Fase inicial ou higiênica: remoção e prevenção da recorrência dos depósitos bacterianos nas superfícies dentárias supragengivais e subgengivais. Para este fim, deverá ser realizada a motivação para a higiene oral, tartarectomia (remoção do

cálculo – depósitos mineralizados – supragengival e subgengival) e alisamento radicular (remoção do cimento radicular infetado), e a eliminação dos fatores retentivos de placa bacteriana (exemplos: restaurações desbordantes, coroas mal adaptadas);

- Fase cirúrgica ou corretiva: contribuir para a conservação a longo prazo do periodonto, facilitando a eliminação da placa bacteriana e o seu controlo. Esta fase contempla os seguintes tratamentos: cirurgia periodontal, cirurgia de implante dentário, tratamento restaurador, tratamento endodôntico, tratamento protético e tratamento ortodôntico;
- Fase de tratamento periodontal de suporte ou de manutenção: prevenir, após a conclusão do tratamento periodontal, a recorrência da doença, mantendo a saúde periodontal.

(Lindhe & Lang, 2015).

Um tratamento periodontal bem-sucedido está assente na ausência ou redução da hemorragia à sondagem ($\leq 25\%$), na redução da profundidade de sondagem (não devem existir bolsas periodontais residuais com profundidade de sondagem $>5\text{mm}$), na eliminação das furcas de grau II e III, na ausência de dor e na satisfação do paciente (Lindhe & Lang, 2015).

3. ASSOCIAÇÃO ENTRE O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E A DOENÇA PERIODONTAL

3.1. Prevalência e severidade da doença periodontal em pacientes com LES, à luz dos estudos publicados nos últimos quatro anos

No estudo conduzido por Al-Mutairi, Al-Zahrani, Bahlas, Kayal, e Zawawi (2015) verificaram-se diferenças pouco significativas na condição periodontal entre pacientes com LES e indivíduos sistemicamente saudáveis.

Calderaro *et al.* (2017) e Mendonça *et al.* (2019) aferiram, contudo, que apesar da prevalência e severidade da periodontite crônica serem similares entre pacientes com LES e indivíduos sistemicamente saudáveis, a periodontite crônica manifestou-se mais precocemente em pacientes com LES. Mendonça *et al.* (2019) especularam que a terapêutica prolongada com corticosteroides possivelmente contribuiu para antecipar o início da doença periodontal, uma vez que os corticosteroides reduzem a resposta imunitária e, conseqüentemente, o controle dos agentes patogênicos periodontais.

Contrariamente ao que tinha sido averiguado nos estudos mencionados anteriormente, Corrêa *et al.* (2017) e Zhang *et al.* (2017) constataram que pacientes com LES apresentaram uma maior prevalência e severidade da periodontite crônica em comparação com indivíduos sistemicamente saudáveis. Ainda no que se refere ao estudo de Zhang *et al.* (2017), os pacientes com LES apresentaram valores mais elevados em todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados (índice gengival, índice de placa, profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem e nível de inserção clínico).

A divergência encontrada entre os diferentes estudos pode ser explicada, em parte, pela influência da terapêutica farmacológica administrada a doentes lúpicos, visto que o uso de diferentes agentes terapêuticos e em diferentes doses pode interferir na análise desses pacientes (Sete *et al.*, 2016).

Por fim, é de notar que, mesmo que se verifique a ausência de uma diferença significativa entre os grupos de estudo (casos e controlos), isso não descarta a existência de uma possível associação entre o LES e a doença periodontal (Rutter-Locher *et al.*, 2017).

3.2. Aspectos biológicos

3.2.1. Citoquinas salivares

No que se refere à patogênese, o LES e a doença periodontal apresentam um quadro imunológico semelhante, caracterizado maioritariamente por uma produção alterada de citoquinas (Marques *et al.*, 2016).

O estudo levado a cabo por Marques *et al.* (2016) constatou que, à semelhança do que tinha sido verificado nos indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite crónica, os pacientes com LES, independentemente da sua condição periodontal, apresentavam um aumento dos níveis de citoquinas salivares, entre elas interferão-gama (IFN- γ), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-17 (IL-17). Além do mais, os níveis salivares de IL-1 β e IL-4 estiveram positivamente correlacionados com a inflamação gengival e com a destruição do tecido periodontal, podendo vir a ser biomarcadores viáveis para monitorizar a doença periodontal em pacientes com LES.

Porém, num estudo mais recente conduzido por Mendonça *et al.* (2019) verificou-se que existe uma forte expressão das citoquinas salivares IL-6, interleucina-17A (IL-17A) e interleucina-33 (IL-33) em pacientes com LES e periodontite crónica em comparação com os pacientes com LES sem periodontite crónica. Ademais, a IL-6 foi apontada como um potencial biomarcador da atividade da periodontite.

Tendo em conta a escassa literatura publicada e os resultados contraditórios no que se refere ao perfil das citoquinas salivares dos pacientes com LES e a sua relação com a condição periodontal, a sua avaliação poderá contribuir para identificar possíveis biomarcadores da destruição periodontal e para definir possíveis analogias com a atividade do LES (Mendonça *et al.*, 2019).

3.2.2. Microflora subgengival característica do LES: uma possível associação com a doença periodontal?

Corrêa *et al.* (2017) analisaram a composição bacteriana da microflora subgengival em pacientes com LES e, independentemente da condição periodontal

verificada, evidenciaram três pontos fulcrais relacionados com o eventual papel do LES na doença periodontal:

- 1) Aumento da carga bacteriana subgengival;
- 2) Diversidade bacteriana reduzida em locais com degradação periodontal;
- 3) Alteração da composição bacteriana.
 - Menor proporção de bactérias habitualmente associadas a uma condição de saúde periodontal, como *Capnocytophaga gingivalis*, *Rothia aeria*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Streptococcus sanguinis*;
 - Maiores proporções de bactérias associadas à doença periodontal, mesmo em locais periodontalmente saudáveis, como *Prevotella oulorum*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella oris*, *Selenomonas noxia* e *Leptotrichia*.

Estes dados são sugestivos de que o LES poderá favorecer uma condição de disbiose, potenciando a quebra da relação de homeostase entre a microflora subgengival e a resposta imune do hospedeiro que levará, conseqüentemente, a um aumento da destruição dos tecidos periodontais ou a uma maior suscetibilidade para a doença periodontal (Corrêa *et al.*, 2017).

3.2.3. Agentes patogênicos periodontais: uma possível associação com o LES?

Wang *et al.* (2015), no sentido de verificarem se a exposição a bactérias periodontopatogênicas poderia induzir a produção de autoanticorpos anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I em pacientes com LES, inferiram que os pacientes com LES que apresentavam *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola* na microflora oral exibiram níveis significativamente mais elevados de autoanticorpos anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I em comparação com aqueles que não estavam expostos a essas bactérias. Isto é, segundo este estudo é presumível que pacientes com LES com níveis aumentados de autoanticorpos anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I sejam altamente propensos à doença periodontal.

Bagavant *et al.* (2019), com o intuito de avaliarem se a exposição a bactérias periodontais influencia ou não a atividade do LES, averiguaram que a presença de autoanticorpos anti-dsDNA – que é uma característica imunológica altamente específica

do LES – tinha uma associação significativa com os anticorpos antibacterianos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Capnocytophaga ochracea*, sendo que os anticorpos antibacterianos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* apresentavam a correlação mais forte. Além do mais, verificou-se que os anticorpos antibacterianos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* estavam associados a uma maior atividade do LES. Em suma, o presente estudo concluiu que há uma associação entre a exposição a bactérias patogênicas periodontais específicas e a atividade do LES, sugerindo que a relação entre o LES e a doença periodontal é estabelecida por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

A par destas descobertas, Fabbri *et al.* (2014) verificaram que o tratamento periodontal em pacientes com LES, sujeitos a terapia imunossupressora, apresentou um efeito benéfico no controlo da doença, com uma redução da atividade da mesma.

Se analisados em simultâneo, os resultados obtidos pelos diferentes estudos apoiam a hipótese de que a doença periodontal pode ser um fator considerável na manutenção da resposta inflamatória que ocorre no LES, no entanto, esse poderá ser um fator de risco modificável (Fabbri *et al.*, 2014; Rutter-Locher *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2015).

3.3. Predisposição genética

Determinados polimorfismos genéticos no recetor da imunoglobulina G (FcγR) foram implicados na suscetibilidade para ambas as doenças (Sete *et al.*, 2016).

O alelo FcγRIIA-R131 foi encontrado em maior expressão nos pacientes com LES e periodontite e, além disso, estes pacientes apresentaram uma maior frequência da combinação dos alelos FcγRIIA-R131 e FcγRIIB-232T. A combinação destes alelos foi, simultaneamente, associada a uma maior gravidade dos parâmetros clínicos periodontais nos pacientes com LES. (Kobayashi *et al.*, 2003; 2007).

III. CONCLUSÃO

A evidência científica atual sugere que o lúpus eritematoso sistêmico pode aumentar o risco de desenvolvimento da doença periodontal, bem como a sua severidade e progressão, e a doença periodontal pode agravar a severidade do lúpus eritematoso sistêmico, potenciando a manutenção da resposta inflamatória.

A par disso, evidências recentes sugerem existir uma redução significativa na atividade do lúpus eritematoso sistêmico após o tratamento periodontal, o que sugere que o tratamento periodontal em doentes lúpicos pode, efetivamente, promover uma melhoria na qualidade de vida destes doentes.

Porém, até à presente data, os resultados e dados publicados relativamente à temática analisada na presente monografia são insuficientes e pouco esclarecedores, dando ênfase à necessidade de realização de um maior número de estudos para que se estabeleça uma eventual associação entre ambas as doenças, assim como para um maior esclarecimento dos possíveis mecanismos biológicos através dos quais estas patologias se inter-relacionam.

Neste sentido, torna-se impreterível que os profissionais de saúde, no âmbito da saúde oral, acompanhem a evolução científica desta temática, estando cientes da possível relação bidirecional existente entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abdelaziz, M. M., Goma, S. H., Sayed, S. K., El-Hammady, D. H., Gamal, R. M., & Sayed, D. S. (2018). Influence of prolactin and estrogen on disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 45(3), 117–123. https://doi.org/10.4103/err.err_18_17
- Abrão, A. L. P., Santana, C. M., Bezerra, A. C. B., de Amorim, R. F. B., da Silva, M. B., da Mota, L. M. H., & Falcão, D. P. (2016). What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(5), 441–450. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.011>
- Al-Mutairi, K. D., Al-Zahrani, M. S., Bahlas, S. M., Kayal, R. A., & Zawawi, K. H. (2015). Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *Saudi Medical Journal*, 36(4), 463–468. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10746>
- Ali, M., Firoz, C. K., Jabir, N. R., Rehan, M., Khan, M. S., & Tabrez, S. (2018). An Insight on the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 18(2), 110–123. <https://doi.org/10.2174/1871530318666171207145003>
- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 22, 379–390.
- Ángel, N., Echeverry, N., Restrepo, P., González, L., Rodríguez, L., & Vásquez, G. (2010). Manifestaciones bucales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, 17(1), 13–21. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(10\)70089-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0121-8123(10)70089-X)
- Armitage, G. C. (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Azodo, C. C., & Umoh, A. O. (2015). Periodontal Disease Awareness and Knowledge among Nigerian Primary School Teachers. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 5(5), 340–347. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.165257>

- Bagavant, H., Dunkleberger, M. L., Wolska, N., Sroka, M., Rasmussen, A., Adrianto, I., ... Deshmukh, U. S. (2019). Antibodies to Periodontogenic Bacteria are Associated with Higher Disease Activity in Lupus Patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(1), 106-111.
- Baglama, Š., Trčko, K., Rebol, J., & Miljković, J. (2018). Oral manifestations of autoinflammatory and autoimmune diseases. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 27(1), 9–16. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2018.3>
- Baker, P., & Needleman, I. (2010). Risk management in clinical practice. Part 10. Periodontology. *British Dental Journal*, 209(11), 557–565. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2010.1084>
- Barbhaiya, M., & Costenbader, K. H. (2016). Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(5), 497–505. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000318>
- Becker, L. V., Passos, D. F., Leal, D. B. R., Morsch, V. M., & Schetinger, M. R. C. (2019). ATP signaling and NTPDase in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Immunobiology*, 224(3), 419–426. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.02.005>
- Bengtsson, A. A., & Rönnblom, L. (2017). Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *Journal of Internal Medicine*, 281(1), 52–64. <https://doi.org/10.1111/joim.12529>
- Blair, H. A., & Duggan, S. T. (2018). Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs*, 78(3), 355–366. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0872-z>
- Bove, R., & Chitnis, T. (2013). Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clinical Immunology*, 149(2), 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.03.005>
- Calderaro, D. C., Ferreira, G. A., Corrêa, J. D., Mendonça, S. M. S., Silva, T. A., Costa, F. O., & Lúcio Teixeira, A. (2017). Is chronic periodontitis premature in systemic lupus erythematosus patients? *Clinical Rheumatology*, 36(3), 713–718. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3385-8>
- Calderaro, D. C., Ferreira, G. A., de Mendonça, S. M. S., Corrêa, J. D., Santos, F. X., Sanção, J. G. C., ... Teixeira, A. L. (2016). Há associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal? *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(3), 280–284. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.011>

- Cattalini, M., Soliani, M., Caparello, M. C., & Cimaz, R. (2019). Sex Differences in Pediatric Rheumatology. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 56(3), 293–307. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8642-3>
- Cervera, R., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. V. (2009). The Euro-lupus project: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*, 18(10), 869–874. <https://doi.org/10.1177/0961203309106831>
- Consolaro, A., Consolaro, R. B., Fracischone, L. A., & Lencioni, E. G. D. (2011). Manchas escuras bucais por medicamentos antimaláricos: um achado comum. *Rev. Dental Press Estét*, 8(2), 127-134.
- Corrêa, J. D., Calderaro, D. C., Ferreira, G. A., Mendonça, S. M. S., Teixeira, A. L., Silva, T. A., ... Graves, D. T. (2017). Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: Association with periodontal status. *Microbiome*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0252-z>
- Costa-Reis, P., & Sullivan, K. E. (2013). Genetics and epigenetics of systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, 15(9). <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0369-4>
- de Araújo Nobre, M., & Maló, P. (2017). Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *Journal of Dentistry*, 67, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.07.013>
- Deng, Y., & Tsao, B. P. (2010). Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(12), 683–692. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.176>
- Didier, K., Bolko, L., Giusti, D., Toquet, S., Robbins, A., Antonicelli, F., & Servettaz, A. (2018). Autoantibodies associated with connective tissue diseases: What meaning for clinicians? *Frontiers in Immunology*, 9, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00541>
- Dietrich, T., Ower, P., Tank, M., West, N. X., Walter, C., Needleman, I., ... Chapple, I. L. C. (2019). Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – Implementation in clinical practice. *British Dental Journal*, 226(1), 16–22. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.3>

- EpiReumaPt - Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal (2014).
Reuma Census 2011-2013.
http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf
- Fabbri, C., Fuller, R., Bonfá, E., Guedes, L. K. N., D'Alleva, P. S. R., & Borba, E. F. (2014). Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clinical Rheumatology*, 33(4), 505–509. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2473-2>
- Ferretti, C., & La Cava, A. (2016). Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*, 55-62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00008-5>
- Fike, A. J., Elcheva, I., & Rahman, Z. S. M. (2019). The Post-GWAS Era: How to Validate the Contribution of Gene Variants in Lupus. *Current Rheumatology Reports*, 21(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0801-5>
- Frédéric, L., Michel, B., & Selena, T. (2018). Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials*, 11(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ma11101802>
- Gergianaki, I., & Bertias, G. (2018). Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Frontiers in Medicine*, 5, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00161>
- Gergianaki, I., Bortoluzzi, A., & Bertias, G. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 32(2), 188–205. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004>
- Gualtierotti, R., Marzano, A. V., Spadari, F., & Cugno, M. (2019). Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 1-19. <https://doi.org/10.3390/jcm8010021>
- Gulati, G., & Brunner, H. I. (2018). Environmental triggers in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(5), 710–717. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.001>
- Hammoudeh, M., Al-Momani, A., Sarakbi, H., Chandra, P., & Hammoudeh, S. (2018). Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus Patients in Qatar: A Pilot

- Study. *International Journal of Rheumatology*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/6052326>
- Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 54, S11–S26. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x>
- Honarpisheh, M., Köhler, P., von Rauchhaupt, E., & Lech, M. (2018). The Involvement of MicroRNAs in Modulation of Innate and Adaptive Immunity in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Journal of Immunology Research*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2018/4126106>
- Inês, L., Silva, C., Galindo, M., López-Longo, F. J., Terroso, G., Romão, V. C., ... Calvo-Alén, J. (2015). Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care and Research*, 67(8), 1180–1185. <https://doi.org/10.1002/acr.22539>
- Javinani, A., Ashraf-Ganjouei, A., Aslani, S., Jamshidi, A., & Mahmoudi, M. (2019). Exploring the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: a genetic perspective. *Immunogenetics*, 71(4), 283–297. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01103-2>
- Jonsson, R., Bratthall, D., & Nyberg, G. (1982). Histologic and sialochemical findings indicating sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 54(6), 635–639. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(82\)90076-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(82)90076-7)
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2017). *Harrison, Medicina Interna* (19ª edição). McGraw Hill.
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., Ruiz-Irastorza, G., & Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Kaur, G., Mohindra, K., & Singla, S. (2017). Autoimmunity—Basics and link with periodontal disease. *Autoimmunity Reviews*, 16(1), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.013>
- Khatibi, M., Shakoopour, A. H., Jahromi, Z. M., & Ahmadzadeh, A. (2012). The

- prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 21(12), 1312–1315. <https://doi.org/10.1177/0961203312454589>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Kobayashi, T., Ito, S., Yamamoto, K., Hasegawa, H., Sugita, N., Kuroda, T., ... Yoshie, H. (2003). Risk of Periodontitis in Systemic Lupus Erythematosus Is Associated with Fcγ Receptor Polymorphisms. *Journal of Periodontology*, 74(3), 378–384. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.378>
- Kobayashi, T., Ito, S., Yasuda, K., Kuroda, T., Yamamoto, K., Sugita, N., ... Yoshie, H. (2007). The Combined Genotypes of Stimulatory and Inhibitory Fcγ Receptors Associated With Systemic Lupus Erythematosus and Periodontitis in Japanese Adults. *Journal of Periodontology*, 78(3), 467–474. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060194>
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt Online*, 112(25), 423–432. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2016). *Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças* (9ª edição). Elsevier.
- Kuo, C. F., Grainge, M. J., Valdes, A. M., See, L. C., Luo, S. F., Yu, K. H., Zhang, W., & Doherty, M. (2015). Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Internal Medicine*, 175(9), 1518–1526. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3528>
- Leffers, H. C. B., Lange, T., Collins, C., Ulf-Møller, C. J., & Jacobsen, S. (2019). The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 18(4), 382–392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.11.005>
- Leite, C. A., Galera, M. F., Espinosa, M. M., de Lima, P. R. T., Fernandes, V., Borges, A. H., & Dias, E. P. (2015). Prevalence of Hyposalivation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in a Brazilian Subpopulation. *International Journal of Rheumatology*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/730285>

- Lewis, M. J., & Jawad, A. S. (2017). The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 56(1), i67–i77. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew399>
- Lindhe, J. & Lang, N. P. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (6ª edição).
- Marques, C. P. C., Victor, E. C., Franco, M. M., Fernandes, J. M. C., Maor, Y., de Andrade, M. S., ... Benatti, B. B. (2016). Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine*, 85, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.025>
- Mendonça, S. M. S., Corrêa, J. D., Souza, A. F., Travassos, D. V., Calderaro, D. C., Rocha, N. P., ... Silva, T. A. (2019). Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: influence of periodontal condition. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37, 208–214.
- Morais, T. M., & Silva, A. (2015). *Fundamentos da odontologia em ambiente hospitalar/UTI*. Elsevier.
- Moulton, V. R., Suarez-Fueyo, A., Meidan, E., Li, H., Mizui, M., & Tsokos, G. C. (2017). Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in Molecular Medicine*, 23(7), 615–635. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.05.006>
- Muñoz-Carrillo, J. L., Hernández-Reyes, V. E., García-Huerta, O. E., Chávez-Ruvalcaba, F., Chávez-Ruvalcaba, M. I., Chávez-Ruvalcaba, K. M., & Díaz-Alfaro, L. (2019). Pathogenesis of Periodontal Disease. *Periodontal Disease - Diagnose Considerations, 1*, 1–14. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86548>
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72–80.
- Pan, L., Lu, M., Wang, J., Xu, M., & Yang, S. (2019). Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pediatrics*, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00229-3>
- Pandey, A., Pandey, M., Pandey, V., & Ravindran, V. (2018). Oral manifestations of autoimmune connective tissue diseases. *Indian Journal of Rheumatology*, 13(4),

- 264–272. https://doi.org/10.4103/injr.injr_51_18
- Parks, C. G., de Souza Espindola Santos, A., Barbhuiya, M., & Costenbader, K. H. (2017). Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 31(3), 306–320. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.005>
- Pedrosa, A., Lopes, J. M., & Azevedo, F. (2014). Lupus Eritematoso Cutâneo - Correlação Clínicopatológica de Manifestações Cutâneas Específicas. *Revista SPDV*, 72(4), 493–503.
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Preshaw, P. M. (2015). Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S5>
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>
- Prete, M., Leone, P., Frassanito, M. A., Desantis, V., Marasco, C., Cicco, S., ... Racanelli, V. (2018). Belimumab restores Treg/Th17 balance in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(12), 1926–1935. <https://doi.org/10.1177/0961203318797425>
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2017). *Oral Pathology - Clinical Pathologic Correlations* (7ª edição). Elsevier.
- Rekvig, O. P. (2018). Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Frontiers in Immunology*, 9, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00387>
- Renz, H. (2012). *Autoimmune Diagnostics*. De Gruyter.
- Rider, V., Abdou, N. I., Kimler, B. F., Lu, N., Brown, S., & Fridley, B. L. (2018). Gender Bias in Human Systemic Lupus Erythematosus: A Problem of Steroid Receptor Action? *Frontiers in Immunology*, 9, 1–10.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00611>

- Roberts, F. A., & Darveau, R. P. (2015). Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: Symbiosis and dysbiosis. *Periodontology 2000*, *69*(1), 18–27. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>
- Rodrigues, D. D.; Do Nascimento, E. C.; Carvalho, L. L.; Silva, R. S. (2017). Diagnóstico Clínico E Laboratorial Do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista de Patologia Do Tocantins*, *4*(2), 15–20. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p15>
- Rodsaward, P., Prueksrisakul, T., Deekajorndech, T., Edwards, S.W., Beresford, M.W., & Chiewchengchol, D. (2017). Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, *18*(6), 755-762. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0286-9>
- Rutter-Locher, Z., Smith, T. O., Giles, I., & Sofat, N. (2017). Association between systemic lupus erythematosus and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, *8*, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01295>
- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018). Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Immunology Research*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/6061825>
- Sankar, V., & Noujeim, M. (2017). Oral Manifestations of Autoimmune and Connective Tissue Disorders. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, *25*(2), 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2017.04.004>
- Sanz, M., D'aiuto, F., Deanfield, J., & Fernandez-Avilés, F. (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular disease - Scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. *European Heart Journal Supplements*, *12*(suppl_B), B3–B12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suq003>
- Sciascia, S., Radin, M., Roccatello, D., Sanna, G., & Bertolaccini, M. L. (2018). Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus. *F1000Research*, *7*(1), 1–17. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13941.1>
- Sete, M. R. C., Figueredo, C. M. da S., & Sztajn bok, F. (2016). Periodontitis and systemic

- lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(2), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.09.001>
- Silva-Boghossian, C., dos Santos, M. M., & Barreto, L. P. D. (2018). Nova classificação das periodontites adaptado do relatório de consenso do 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Revista Rede de Cuidados Em Saúde*, 12(2), 41–62.
- Srivastava, N., Nayak, P. A., & Rana, S. (2017). Point of care- A novel approach to periodontal diagnosis-A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(8), 1–6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26626.10411>
- Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: Guia Prático e Pontos-Chave. *Revista de Odontologia Da UNESP*, 47(4), 189–197. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>
- Tamirou, F., Arnaud, L., Talarico, R., Scirè, C. A., Alexander, T., Amoura, Z., ... Costedoat-Chalumeau, N. (2019). Systemic lupus erythematosus: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*, 4, 1–6. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000793>
- Thong, B., & Olsen, N. J. (2017). Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology*, 56, i3–i13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew401>
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Tonetti, M. S., & Sanz, M. (2019). Implementation of the new classification of periodontal diseases: decision making algorithms for clinical practice and education. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(4), 398–405. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13104>
- Touma, Z., & Gladman, D. D. (2017). Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. *Lupus Science & Medicine*, 4(1), 1–11. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000239>
- Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the

- immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(12), 716–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
- Vlagea, A., Falagan, S., Gutiérrez-Gutiérrez, G., Moreno-Rubio, J., Merino, M., Zambrana, F., Casado, E., & Sereno, M. (2018). Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 127, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.002>
- Wang, C., Chyuan, I., Wang, Y., Kuo, M. Y., Chang, C., Wu, K., ... Chen, Y. (2015). β 2-Glycoprotein I-Dependent Anti-Cardiolipin Antibodies Associated With Periodontitis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Periodontology*, 86(8), 995–1004. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140664>
- Yang, L., Wang, J., Xiao, Y., Wang, X., Sun, Q., Shang, J., & Zhao, Y. (2018). Saliva Dysfunction and Oral Microbial Changes among Systemic Lupus Erythematosus Patients with Dental Caries. *BioMed Research International*, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/8364042>
- Yeoh, S., Hua, H., Yepes, J. F., & Peterson, D. E. (2019). Oral Manifestations of Systemic Diseases and Their Treatments. *Contemporary Oral Medicine*, 1523–1639. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72303-7_18
- Yeoh, S. A., Dias, S. S., & Isenberg, D. A. (2018). Advances in systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 46(2), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.11.010>
- Yeşiltepe, S., & Yilmaz, A. B. (2018). Investigation of Temporomandibular Joint by Clinical Findings and Dental Volumetric Tomography Method in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Oral Health and Dental Science*, 2(3), 1–11.
- Zhang, P., & Lu, Q. (2018). Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. *Cellular and Molecular Immunology*, 15(6), 575–585. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.137>
- Zhang, Q., Zhang, X., Feng, G., Fu, T., Yin, R., Zhang, L., ... Gu, Z. (2017). Periodontal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 37(8), 1373–1379. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3759->