

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**Especialização de Periodontia**

**ÉRICA LIMA DO NASCIMENTO TEIXEIRA**

**CORRELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**SÃO PAULO**  
**2018**

**ÉRICA LIMA DO NASCIMENTO TEIXEIRA**

**CORRELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Monografia apresentada à banca examinadora da Faculdade de Odontologia da Universidade Santo Amaro, como exigência parcial para obtenção do título de Especialista em Periodontia da Universidade Santo Amaro.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Schmitutz Jahn

**SÃO PAULO**

**2018**

**ÉRICA LIMA DO NASCIMENTO TEIXEIRA**

**CORRELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista em Periodontia.  
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Schmitutz Jahn

Data de Aprovação \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Ricardo Schmitutz Jahn  
Universidade Santo Amaro

---

Prof.<sup>a</sup> Cláudia Renata Torres  
Universidade Santo Amaro

---

Prof. Daniel Jonas Lowczyk  
Universidade Santo Amaro

Dedico esta monografia a Andreia, uma colega querida de longa data, que também me incentivou em persistir na escolha deste tema. Era portadora do Lúpus Eritematoso Sistêmico, acompanhei a evolução de sua doença, as dificuldades diárias que infelizmente só pioravam. Lamentavelmente veio a falecer em agosto desse ano por complicações da mesma, deixando saudade e uma lição de vida e superação mediante a tantas dificuldades.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar ao meu Deus, pela oportunidade da vida, por me abençoar com pais maravilhosos e me proporcionar o suficiente para seguir a diante com alegria, paz e gratidão.

Aos meus pais, os meus tesouros, Francisca e Erisberto, por absolutamente tudo. É impagável o tamanho do esforço que fizeram, no cansaço que tiveram, nas minhas preocupações que viravam as deles também, enfim, nada do que eu fizer chegara perto do que fizeram por mim, agradeço muito todo o amor e que Deus os abençoe infinitamente.

Imensamente a Aiesa Carolina que foi fundamental para a construção desse trabalho, desde o início sempre muito gentil e disposta em colaborar, sua ajuda foi extremamente importante. Deus a abençoe.

À minha querida amiga Iza por sua amizade. Já passamos por muitos momentos juntas, momentos bons, outros ruins, já choramos, rimos, discutimos, nos desculpamos... No final sempre estamos unidas, afinal, somos uma dupla.

À minha admirada amiga Eliane, tão generosa e sábia nos seus conselhos. Sempre me apoiou e me amparou nos momentos em que precisei.

As amigas Aline e Cailane que sempre me incentivaram e se propuseram em me ajudar nas dificuldades durante a construção deste trabalho.

Aos meus queridos mestres Daniel, Claudia e Ricardo por todos os ensinamentos, dedicação, conselhos, paciência e amizade. O conhecimento que adquiri com cada um não tem preço, o incentivo de continuar a estudar, me atualizar e me preparar só aumenta cada vez mais. Imensamente grata e orgulhosa por ter sido guiada por profissionais humanos e de excelência.

“Mesmo que já tenha feito uma longa caminhada, sempre haverá mais um caminho a percorrer” – Santo Agostinho.

## RESUMO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada por uma resposta autoimune excessiva no corpo que afeta o tecido conjuntivo. A doença é possivelmente desencadeada por fatores etiológico ambientais e por processos patológicos orgânicos, tais como a exposição à luz solar, processos infecciosos crônicos e fatores genéticos. A Doença Periodontal é infecciosa, causada por microrganismos na cavidade oral, resultando em um processo inflamatório crônico que estimula a resposta imune, causando assim danos aos tecidos periodontais. Vários estudos apontam uma possível relação entre ambas as doenças. Assim, o presente trabalho tem como objetivo analisar a correlação entre LES e a Doença Periodontal, onde se abordará as características comuns em ambos os fatores, conceituando as patologias, por meio de uma revisão de literatura.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico. Doença Periodontal. Doenças Sistêmicas.

## **ABSTRACT**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a disease of unknown aetiology, characterized by an autoimmune response excessive in the body that affects the connective tissue. The disease is possibly triggered by environmental and etiological factors for pathological processes, such as exposure to sunlight, chronic infectious processes and genetic factors. Periodontal disease is infectious, caused by microorganisms in the oral cavity, resulting in a chronic inflammatory process that stimulates the immune response, thus causing damage to periodontal tissues. Several studies point to a possible relationship between both diseases. Thus, the present study aims to analyze the correlation between SLE and Periodontal disease, where he will address the common features in both factors, conceptualizing the pathologies, through a review of the literature.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus. Periodontal disease. Systemic diseases.

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ANCA – Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

DP – Doença Periodontal

IFN- $\gamma$  – Interferon

IL – Interleucina

INR – Razão Normalizada Internacional

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

PCR – Proteína C-reativa

SLEDAI – Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico

TLR – Receptor Toll-like

TNF – Fator de Necrose Tumoral

IG – Imunoglobulina G

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. PROPOSIÇÃO .....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	15
3.1 CONCEITO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) .....	15
3.2 DOENÇA PERIODONTAL .....	17
3.3 CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E LES.....	19
4. DISCUSSÃO .....	32
5. CONCLUSÃO.....	36
6. REFERÊNCIAS.....	37

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Periodontal (DP) é uma infecção causada em especial por bactérias anaeróbicas Gram-negativas, afetando os tecidos de proteção e de sustentação do dente, gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. As doenças periodontais incluem os processos reversíveis (gengivite) e irreversível (periodontite). Quando não diagnosticada e não tratada, a DP pode causar destruição progressiva do osso alveolar, causando mobilidade e conseqüentemente perda dentária. O processo dessa doença é iniciado por um desequilíbrio entre as bactérias e o hospedeiro, como por exemplo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyrononas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e a *Treponema denticola*. A doença periodontal está entre as infecções crônicas mais prevalentes nos seres humanos, que pode afetar 30% da população adulta.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença, caracterizada por uma resposta autoimune excessiva no corpo que afeta o tecido conjuntivo, causando inflamação de vários sistemas, o que contribui diretamente para o desenvolvimento de manifestações clínicas de várias doenças.

Sua etiologia ainda é desconhecida, possivelmente a doença é desencadeada por fatores etiológicos genéticos, processos infecciosos crônicos, ambientais e processos orgânicos patológicos, como exposição à luz solar. A doença afeta com mais frequência mulheres jovens em idade fértil. As manifestações clínicas do LES variam de acordo com a severidade da doença, que podem se apresentar com períodos de exacerbação e remissão.

Muitos estudos relacionam ambas doenças pelo fato de possuírem algumas semelhanças em seus mecanismos, como por exemplo, a elevada produção de anticorpos IgG, níveis elevados de células B, com grandes quantidades de células imunes no tecido afetado, sugerindo um desenvolvimento de resposta imune comum à DP. Além disso, existem grandes quantidades de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), e produção alterada de citocinas, TNF e níveis aumentados de proteína C-reativa no sangue.

O presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão de literatura, a correlação entre o LES e a DP, onde se abordará as características comuns em ambos os fatores, conceituando as patologias.

## **2. PROPOSIÇÃO**

Este trabalho tem como proposição apresentar uma análise, por meio de uma revisão de literatura, a correlação entre o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Doença Periodontal, onde se abordou as características comuns de ambos os fatores, conceituando as patologias.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 CONCEITO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Klasser et al. (2007), relataram que doenças do tecido conjuntivo representam um espectro de transtornos, desde aquelas que afetam um único órgão para aquelas que afetam vários sistemas devido à disfunção autoimune sistêmica ou desregulação. O LES é uma doença crônica multissistêmica do tecido conjuntivo, relacionada à disfunção autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos e inflamação de vários sistemas. LES acomete predominantemente do sexo feminino em idade fértil, com uma relação 7-10:1 mulher para homem; ele tem uma incidência de 1 em 700 entre todas as mulheres com idades entre 20 e 60 anos e cerca de 1 em 250 entre mulheres afrodescendentes. O envolvimento bucal primário de LES é o eritema, inflamação associada à vasculite, que podem evoluir para ulceração dos lábios e mucosa. Outros estudos relataram uma alta prevalência de várias lesões da mucosa oral, úlceras, queilite angular, glossite, além de queixas subjetivas de glossodinia, disgeusia, disfagia e xerostomia. Estes estudos também relataram uma alta taxa de cárie e periodontite e concluiu que a disfunção da glândula salivar foi um dos principais contribuintes para estas manifestações orais.

Albilis et al. (2007), afirmaram a importância dos dentistas no atendimento odontológico preventivo e monitorar pacientes com LES de perto para infecções de cabeça e pescoço, porque eles estão predispostos a infecções graves. As infecções podem progredir rapidamente em pacientes com LES por causa da doença ou imunossupressão relacionada a terapia. Para complicar ainda mais, os pacientes com LES podem ter uma síndrome do anticorpo antifosfolípide sobreposta que os predispõe a eventos tromboembólicos, tais como trombose arterial e venosa, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Por isso, é importante documentar se esses pacientes são geridos com terapia de anticoagulação, aspirina ou warfarina antes de procedimentos cirúrgicos orais. Exames laboratoriais recentes podem ser indicados no pré-operatório para determinar a contagem de plaquetas, tempo de protrombina e da Razão Normalizada Internacional (INR) para o tempo de coagulação do sangue. Também podem ser necessárias medidas locais para a manutenção de

hemostasia. Pacientes em uso de corticosteroides a longo prazo pode exigir a dose suplementar no dia do procedimento cirúrgico. Uma abordagem multidisciplinar para consulta médica e encaminhamentos adequados assegura a gestão médica e odontológica integral dos pacientes com LES. A maioria dos pacientes têm uma recaída episódica e curso remitente que podem ser gerenciados com altas doses de esteroides durante surtos graves. LES é provavelmente o mais difícil de todas as desordens reumáticas autoimunes para controlar, colocando a prevenção de infecções na vanguarda da gestão da doença.

Para Hevia et al. (2014), o LES é uma doença autoimune em humanos, caracterizada pela presença de células imunes hiperativas e resposta de anticorpos aberrantes a antígenos nucleares e citoplasmáticos. Fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais contribuem para a susceptibilidade à doença e afirmam que a prevalência da doença varia muito da população em estudo.

De acordo com Rekvig; Van Der Vlag (2014), há vários sintomas clínicos mais comumente encontrados quando há o aparecimento de LES na infância, como eritema malar, úlceras mucocutâneas, problemas renais, convulsões, trombocitopenia que pode levar a anemia hemolítica, além de febre e linfadenopatia.

No que se refere ao Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico, (SLEDAI), Mikdashi e Nived (2015), argumentam que medir a atividade da doença de Lúpus com precisão continua a ser uma tarefa desafiadora e exigente, dado o complexo do sistema do lúpus, doença conhecida por sua variabilidade entre pacientes e dentro do mesmo paciente ao longo do tempo. O SLEDAI é um índice global que foi desenvolvido e introduzido em 1985 como um índice clínico para a avaliação de atividade da doença Lúpus nos 10 dias anteriores. Consiste em 24 ponderações clínicas e laboratoriais de variáveis de 9 sistemas de órgãos. O score do índice varia de 0 a 105, com 0 indicando inatividade do LES e valores mais altos indicando atividade de doenças mais intensas. O SLEDAI foi modelado com base em julgamento global médico.

Marques et al. (2015), relataram As manifestações mais comuns são artrite, fadiga e eritema malar, sendo que alguns podem desenvolver complicações mais graves como neurológica, cardiopulmonar e disfunção renal.

O diagnóstico dessa doença é dada pelo aparecimento de pelo menos quatro sintomas: erupção malar, erupção discoide, fotossensibilidade, ulcera oral, artrite, serosite, anticorpo anti-nuclear distúrbios do tipo renal, neurológico, hematológico e imunológico.

Para Marques et al. (2016), o LES é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por uma resposta auto-imune excessiva no corpo que afeta o tecido conjuntivo. A doença é possivelmente desencadeada por processos patológicos orgânicos, tais como a exposição à luz solar, processos infecciosos crônicos, fatores genéticos e ambientais.

Para Zhang et al. (2017), o LES uma doença inflamatória crônica que tem manifestações multiforme e segue um curso de remissão e exacerbação. Mais de 90% dos casos de LES ocorrem em mulheres, frequentemente começando na idade fértil. Sua decorrência tem uma grande variação, podendo ser leve e indolor, até grave e muito dolorosa.

Conforme Corrêa et al. (2017), os pacientes com Lúpus podem apresentar com qualquer das seguintes manifestações como, fadiga, febre, artralgia, alterações de peso, problema osteomuscular como, mialgia, artrite, necrose avascular; disfunções dermatológicas como eritema malar, fotossensibilidade, lesões discoide, problemas reais como insuficiência renal aguda ou crônica, doença de nefrite aguda, problemas neuropsiquiátricos como, convulsão, psicose; dificuldades pulmonares como, pleurisia, derrame pleural, pneumonia, hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial; problemas no aparelho digestivo, náusea, dispepsia, dor abdominal; problemas cardíaco, como, por exemplo, pericardite, miocardite, e disfunções hematológicas como citopenias, tais como leucopenia, linfopenia, anemia ou trombocitopenia.

### 3.2 DOENÇA PERIODONTAL

Armitage et al. (1999), participaram do Workshop Internacional para elaborar a nova classificação de Doenças Periodontais. Classificadas em: Doenças Gengivais (induzidas por placa bacteriana e não induzidas por placa); Periodontite Crônica (localizada e generalizada); Periodontite Agressiva (localizada e generalizada); Periodontite Como Manifestação de Doenças Sistêmicas (associada com doença hematológica, associada com alterações

genéticas e nenhuma outra específica); Doenças Periodontais Necrosantes (Gengivite Ulcerativa Necrosante e Periodontite Ulcerativa Necrosante); Abscessos do Periodonto (gingival, periodontal, pericoronário); Periodontite Associada com Lesão Endodôntica (lesão combinada periodonto-endodôntica); e Desenvolvimento ou Deformidades e Condições Adquiridas (A - fatores localizados, relacionados ao dente, que modificam ou predisõem doença gengival / Periodontite induzida por placa bacteriana, B - deformidades mucogengivais e condições ao redor do dente, C - deformidades e condições mucogengivais em áreas edentulas, D - trauma oclusal). As periodontites crônicas e agressivas podem ser consideradas localizadas quando os sítios afetados < 30% e generalizada > 30%. A severidade é determinada quanto à perda de inserção podendo ser: leve 1 ou 2 mm, moderada: 3 ou 4 mm e severa  $\geq 5$  mm.

Para Highfield (2009), a DP é uma doença, ou mais provável uma série de doenças caracterizadas por acometerem os tecidos de proteção e de sustentação que circundam o dente, podendo ser destrutiva e, eventualmente, levando a perda do dente. O processo inflamatório é o resultado do desequilíbrio entre o desafio microbiano, em especial Gram negativas, e os componentes da resposta imune.

De acordo com Rekvig; Van Der Vlag (2014), a DP é uma infecção dos tecidos que rodeiam e suportam os dentes, sendo uma das principais causas de perda dentária em adultos, uma vez que a doença periodontal é geralmente indolor, onde o indivíduo não percebe a sua presença.

Geurs et al. (2015), se reuniram em uma força tarefa para desenvolver uma nova interpretação clínica da classificação de 1999 das doenças periodontais que foi publicada na Academia Americana de Periodontia na qual a nova diretriz iniciaria em 2017. A nova classificação incluiu uma orientação para determinar a severidade da periodontite em relação a profundidade de sondagem: leve (>3 e <5 mm), moderada ( $\geq 5$  e <7 mm) e severa ( $\geq 7$  mm); sangramento à sondagem: leve (sim), moderada (sim) e avançada (sim); perda óssea radiográfica: leve até 15% de comprometimento da raiz ou  $\geq 2$  mm e  $\leq 3$  mm), moderada (16% a 30% ou >3 mm e  $\leq 5$  mm) e severa (>30% ou >5 mm); perda de inserção clínica leve (1 a 2 mm), moderada (3 a 4 mm) e severa ( $\geq 5$  mm). Pacientes com recessão gengival ou pacientes fazendo tratamento ativo e

terapia periodontal de suporte poderia apresentar perda de inserção, profundidades de sondagem de 3 mm ou menos, e nenhum sinal clínico de inflamação. Este paciente deve ser diagnosticado com um periodonto saudável mas reduzido. Se a inflamação é notada em um paciente com perda de inserção, recessão e profundidades de sondagem de 3 mm ou menos, o diagnóstico deve ser um periodonto com inflamação reduzida (gingivite). No entanto, quando a profundidade de sondagem se aprofunda nesse caso, for mais de 3 mm e com presença de inflamação, o diagnóstico deve ser periodontite com severidade.

Para Correa et al. (2017), dentre alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver DP estão: má higiene oral, fumar ou mastigar tabaco, herança genética, apinhamento dentário que dificulta a higienização, gestação e Diabetes Mellitus.

### 3.3 CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E LES

Mutlu et al. (1993), realizaram um estudo com o objetivo de comparar a condição periodontal de pacientes com LES com um grupo de indivíduos saudáveis. O diagnóstico de pacientes com LES foi realizada por um examinador (PM). Esses pacientes foram participar de uma clínica de doença do tecido conjuntivo no Hospital Nacional Real para Doenças Reumáticas em Bath, Inglaterra. Vinte e dois pacientes com LES estavam recebendo terapias imunomoduladores tais como; corticosteroides, drogas não esteroides anti-inflamatórias (NSAIDs), antimaláricos, citotóxica ou drogas imunossupressoras (ou seja, azatioprina, ciclosporina A). Os valores médios obtidos a partir de cada dente foram adicionados em conjunto e divididos pelo número de dentes para se obter uma leitura para cada paciente, e são calculados por cada agrupamento de dados de indivíduos em cada grupo, sem primeiro obter um valor médio para cada pessoa. Não foi possível determinar as razões precisas para dentes perdidos. O teste de Student para amostras não pareadas foi utilizado para análise estatística. Os resultados do teste de Student mostrou que os pacientes com LES tiveram significativamente ( $p < 0,001$ ) profundidades de sondagem inferior em comparação com controles saudáveis. Comparação da profundidade de sondagem média em pacientes com LES que tomam medicamentos imunomoduladores em comparação com aqueles que não usam medicamentos

ou usando outras drogas mostrou que a profundidade de sondagem média em pacientes com LES não foi estatisticamente influenciada por drogas imunomoduladoras. Os resultados do estudo indicaram que pacientes com LES têm índices de placa e gengivite semelhantes, mas profundidade de sondagem periodontal mais baixas comparado com controles saudáveis. É possível que a microflora periodontal no LES é de menor patogenicidade, embora não há nenhuma evidência para apoiar essa noção.

Nagler et al. (1999), relataram um caso clínico de uma paciente jovem com 18 anos de idade, foi encaminhada devido à periodontite severa e recessão gengival. Nem bolsas periodontais nem sangramento foram revelados em sondagem sulcular, exame e higiene oral foi encontrado em bom estado. Uma biópsia gengival foi colhida e características típicas patognomônicas demonstradas. As secções do tecido gengival mostraram pesado infiltrado linfocítico no estroma sob o epitélio. A maioria dos linfócitos era positivo na coloração imunológica para os marcadores de células T (CD3, CD43, CD45RO) e apenas alguns foram positivos para os marcadores de células B (CD19, CD20, CD45RA). Lá foram alguns neutrófilos no epitélio. Um aumento no número de capilares do estroma e ligeira hiperplasia das células endoteliais foi notado, especialmente perto do epitélio. O profundo envolvimento periodontal encontrado no paciente com LES é muito raro e parece ter sido causada por mecanismos diferentes daqueles envolvidos no adulto com DP. Periodontite crônica grave e recessão gengival, muitas vezes precipitadas por placa bacteriana, são raramente manifestados em adolescentes. As manifestações comuns da doença são edema gengival, bolsas periodontais e um aumento de sangramento. Nenhum índice desses recursos foram vistos na paciente. Em contraste, a infiltração linfoepitelial focal, típico, observada no LES, foi encontrado no subepitélio gengival da paciente. Semelhante ao que foi encontrado na paciente, estudo anterior, também constatou um periodonto com baixa profundidade de sondagem no paciente com LES, e sugeriu que isto estava relacionado com o tratamento comum com corticosteroides e / ou AINEs sistêmicos. Acredita-se que os jovens da idade semelhante a paciente, a falta de fatores de predisposição para usuais periodontites crônica e a infiltração linfocítica em sua gengiva argumentam a favor do envolvimento periodontal associada com a patologia LES. É possível que a perda periodontal no paciente

poderia resultar do impacto de um ou mais os seguintes fatores: comprometimento vascular regional, terapia esteroide ou desequilíbrio de citocinas. Isso pode levar a modificação da resposta imune do hospedeiro, a melhoria da reação inflamatória, ou para ativação de osteoclastos de reabsorção óssea.

Um estudo feito por Miceli et al. (2005), analisaram o sistema imunológico para uma melhor compreensão sobre a periodontite e o LES. A resposta inata atua, como primeira linha de defesa, não reconhecendo certos patógenos nem prevenido a reinfecção. As células fagocitárias e as moléculas efetoras são atraídas para o local da infecção através da liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. As citocinas secretadas pelos macrófagos, em resposta ao processo infeccioso, incluem a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Os efeitos locais combinados desses mediadores induzem uma resposta inflamatória e a expressão de moléculas de adesão que atuam sobre a superfície de monócitos e leucócitos, aumentando sua velocidade de migração para o sítio da infecção. A imunidade adaptativa é desencadeada quando se atinge uma dose limiar de antígeno produzido, como resultado da infecção, o que leva à diferenciação das células T e B em células efetoras. As células T são ativadas quando as T recirculantes encontram antígenos específicos. As citocinas produzidas nas fases iniciais de infecção influenciarão a diferenciação das células T CD4 + em células Th1 e Th2. Células T CD4 + ativadas em presença de interleucina 4 (IL-4) ou IL - 6 produzem células Th2, e tanto a IL 4 como a interleucina -10 (IL-10) inibem a formação de Th 1. Em presença de IL - 12 e interferon - gamma (IFN -  $\gamma$ ), as células T CD4 + diferenciam -se em Th1 (9). As células Th2 são ativadoras das células B em respostas primárias, enquanto as Th1 atuam sobre ativação de macrófagos, mediando a resposta inflamatória. Os dois grupos de células podem se regular mutuamente. Devido a semelhanças no quadro imunológico de determinadas patologias com a doença periodontal, desenvolvem-se teorias que a relacionam a quadros autoimunes, como, por exemplo, a Síndrome de Sjögren, Lúpus eritematoso, artrite reumatoide. A patogênese do LES é complexa. Danos teciduais são causados por anticorpos, imunocomplexos e linfócitos T. As características que tornam essas células patogênicas são pouco conhecidas. Os genes de suscetibilidade,

acrescidos a fatores ambientais desencadeantes, resultam em uma resposta imune anormal, que pode ser hiperatividade de células T, hiperatividade de células B e mecanismos inadequados de regulação da resposta inflamatória. O LES é caracterizado pela hiperativação de células B e elevada produção de anticorpos IgG, o que resulta em deposição nos tecidos de imunocomplexos e subsequente destruição do tecido conjuntivo e de múltiplos órgãos. Em humanos com LES, o número total de células T é geralmente reduzido, provavelmente por causa dos efeitos dos anticorpos antilinfócitos. O objetivo da terapia do LES é suprimir as manifestações e, ao mesmo tempo, minimizar o acúmulo tóxico do próprio tratamento. A primeira linha de terapia é aumentar as doses de corticosteroides. Tais terapias resultam em imune supressão e um aumento na susceptibilidade a infecções. A associação entre a periodontite e o LES ainda não é uma hipótese conhecida. No entanto, a hiper-reatividade de células B à carga antigênica, presente nos sítios com comprometimento periodontal, poderia resultar em uma ativação policlonal de células B, que pode ser responsável pela formação do ANCA no LES.

Um estudo com adultos japoneses feito por Kobayashi et al. (2007), partindo da descoberta que patobiologia do (LES) é semelhante ao de periodontite em que o receptor de imunoglobulina G, Fc (FcγR) e citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel importante. Variações genéticas de FcγR e interleucina (IL) -1 estão associados com a susceptibilidade a ambas as doenças. Portanto, avaliou-se a combinação de FcγR ou IL-1 genes polimórficos representa um fator de risco comum para LES e periodontite. A população do estudo consistiu de adultos japoneses com LES e periodontite (LES + P grupo; n = 46), LES somente (grupo LES; n = 25), periodontite somente (grupo P; n = 58) e indivíduos saudáveis sem doença (grupo H; n = 44) sistêmica ou oral. Condição clínica periodontal foi avaliada pela medida da profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e perda óssea alveolar. O DNA genômico foi isolado a partir de sangue periférico e analisados para a determinação dos genótipos (FcγR FcγRIIa, FcγRIIB, FcγRIIIA, e FcγRIIIB) e IL-1 (IL-genótipos 4845 1A e IL-1B 3954) por reações em cadeia com polimerase de alelos específicos ou a sequenciação de DNA. Pacientes com LES com periodontite apresentaram valores clínicos mais baixos em comparação aos pacientes com periodontite apenas. No entanto, a acumulação de placa supragengival foi

comparável entre os dois grupos de pacientes. Estes resultados podem ser explicados, em parte, pelo efeito da terapia com corticosteroides no tecido periodontal de pacientes com LES. A administração sistêmica de agentes corticosteroides tem sido utilizada com sucesso no tratamento de LES.

Relacionando a DP com LES, Sales et al. (2008), direcionaram-se a entender a definição de critérios de susceptibilidade as doenças periodontais que é uma busca constante da Periodontia moderna, sendo de maior importância uma vez que possibilitaria melhorias na prevenção, no diagnóstico precoce e no tratamento dessa doença. Diversos estudos feitos por outros autores foram usados como base. Não tiveram achados semelhantes, mas não se deve desconsiderar que tal diferença possa ser decorrente da metodologia empregada no estudo realizado com ratos e não com humanos. Há uma possível susceptibilidade à DP nos portadores de LES. Não há ainda, no entanto, uma definição dos mecanismos biológicos através dos quais tal doença sistêmica influenciaria a saúde periodontal de seus portadores.

Sales et al. (2009), avaliaram pacientes com LES para a possível relação de condição periodontal, atividade da doença LES e soro os níveis de PCR (Proteína C reativa é um reagente de fase aguda produzida pelo fígado em resposta a infecção ou inflamação). A amostra foi composta por 15 adultos de ambos os sexos, com idade a partir de 22 a 53 anos e vistos no ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU / UFJF), MG, Brasil. Os doentes foram excluídos se fossem: desdentado, os fumantes, em anticonvulsivantes, grávida ou diagnosticado com uma outra condição sistêmica além de LES. Após a avaliação periodontal, os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: um com sete pacientes com periodontite e outro com oito pacientes sem periodontite. Avaliação reumatológica identificados 2 pacientes com SLEDAI pontuação de 0 (LES inativo). Os outros pacientes tiveram pontuação SLEDAI variando de 2 a 11, compatível com LES ativo. Não houve diferença significativa ( $p = 0,49$ ) quando a média CRP níveis de soro de pacientes com periodontite (3,94 mg / l; SD 3,92) eram em comparação com os de pacientes sem periodontite (3,35 mg / l; SD 3,34). Avaliação periodontal clínica mostrou 94,40% (SD 10,87) de sítios com profundidades inferiores a 4 mm, 5,22% (SD 10,07), com profundidades entre 4 e 6mm e 0,38% (SD 0,92) com profundidades superiores a 6 mm. Além disso, a média frequências de sítios

com sangramento à sondagem placa bacteriana e visível eram 8,79% (DS 7,48) e 22,70% (DP 26,32). Não houve diferença significativa ( $p = 0,49$ ) quando a média PCR níveis de soro de pacientes com periodontite (3,94 mg / l; SD 3,92) eram em comparação com os de pacientes sem periodontite (3,35 mg / l; SD 3,34). Como os SLEDAI pontuação aumenta (LES e torna-se mais grave) a frequência de locais com profundidades abaixo de 4 mm diminui e a frequência daqueles com profundidades igual ou superior a 4 mm aumenta, indicando que a doença periodontal, também se torna mais severa.

Sales et al. (2010), estudaram seis portadores de LES (n=6) em tratamento no ambulatório de Reumatologia do hospital da universidade Federal de Juiz de Fora, sendo um homem e cinco mulheres, com idades entre 23 anos e 4 meses e 50 anos, com uma média de 30 anos e 3 meses. Na seleção dos pacientes foram excluídos indivíduos tabagistas, usuários de anticonvulsivantes, portadores de outra condição sistêmica além de LES ou que passaram por alteração da terapia medicamentosa durante a sua participação no estudo. Todos os pacientes tinham no mínimo 19 dentes. A avaliação clínica e laboratorial dos pacientes, para determinação da atividade de doença do LES, foi feita através do SLEDAI. A mesma avaliação reumatológica foi realizada antes do tratamento periodontal e 45 dias após o mesmo. Após o tratamento periodontal dos portadores de periodontite, houve alteração estatisticamente significativa das porcentagens de sítios com profundidades menores que 4 mm e entre 4 e 6 mm, com sangramento à sondagem e com placa bacteriana visível. As mudanças ocorridas nos parâmetros periodontais citados foram compatíveis com melhora da condição periodontal e não foram influenciadas por terapia medicamentosa, uma vez que não houve alterações na prescrição de medicamentos durante a realização do estudo. A porcentagem de sítios com profundidade maior que 6 mm também apresentou uma redução após o tratamento periodontal, porém esta não foi estatisticamente significativa. É possível que a falta de significância na redução da porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior que 6 mm seja decorrente da existência de um pequeno percentual de sítios com tal profundidade mesmo antes do tratamento periodontal. E uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais nos indivíduos que receberam instrução de higiene oral, raspagem supragengival e raspagem e alisamento radiculares, indicando uma boa resposta ao tratamento

periodontal. Os dados observados no estudo sugerem que os portadores de LES respondem de forma adequada ao tratamento periodontal convencional e rejeitam a hipótese de que o LES possa prejudicar o alcance de sucesso da terapia. Ainda, o tratamento periodontal convencional realizado nos portadores de LES e de periodontite reduziu em aproximadamente 30% os níveis séricos de PCR, sugerindo que a terapia periodontal atua sobre a resposta inflamatória sistêmica.

Pessoa et al. (2011), relataram que nos últimos 10 anos, uns números crescentes de investigações epidemiológicas têm estudado a possível associação entre as infecções crônicas periodontais e doenças cardiovasculares (DCV). As doenças periodontais estão entre as infecções crônicas mais prevalentes nos seres humanos. O diagnóstico é baseado predominantemente no exame clínico e medidas radiográficas. Tratamento periodontal e manutenção poderia contribuir para a redução da inflamação sistêmica e, por conseguinte, pode diminuir a incidência de doenças cardiovasculares. Houveram poucos estudos sobre a doença periodontal em pacientes com diagnóstico do LES. A aterosclerose é considerada um processo estreitamente relacionada com a inflamação e é um dos principais causadores de morbidade e mortalidade em pacientes com LES. Há vários mecanismos potenciais que podem contribuir a patogênese de ateroma em pacientes que sofrem de infecção periodontal. Entrada de bactérias orais e / ou produtos bacterianos para a corrente sanguínea é pensado para ser um dos principais iniciadores de eventos biológicos ligando infecções orais para doença vascular aterosclerótica. Deve também ser notado que terapia com esteroides em certas dosagens podem prejudicar o perfil lipídico, influenciando, possivelmente, eventos cardiovasculares. O perfil clínico dos pacientes diagnosticados com LES e aterosclerose sugere um papel para fatores relacionados com a doença em aterogênese e sublinha a necessidade para os ensaios usando a terapia anti-inflamatória mais focado e eficaz. Os autores demonstraram que alguns pacientes podem apresentar com um ligeiro aumento do risco de eventos cardiovasculares nas semanas imediatamente após um procedimento odontológico; no entanto, este pequeno risco é compensado pelos benefícios de saúde a longo prazo de uma boa higiene oral em aqueles que estão em risco de

DCV. O tratamento periodontal e manutenção pode contribuir para a redução da inflamação sistêmica, assim diminuir a incidência de doenças cardiovasculares.

Fabbri et al. (2014), avaliaram quarenta e nove pacientes com LES consecutivos (SLEDAI $\geq$ 2) com DP e sob terapia imunossupressora. Na avaliação periodontal incluíram índice de sangramento gengival (BGI), profundidade de sondagem (PD), e sondagem nível de inserção (PAL). Os pacientes receberam tratamento periodontal e no final do estudo, o grupo tratado apresentou uma melhoria significativa na SLEDAI ( $5,9 \pm 4,2$  vs  $3,4 \pm 3,3$ ,  $p = 0,04$ ) com uma redução paralelo em BGI ( $40,8 \pm 31,0$  versus  $15,2 \pm 17,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), PD ( $1,7 \pm 1,8$  vs  $1,1 \pm 0,3$  mm,  $p < 0,01$ ), e PAL ( $2,5 \pm 1,9$  vs.  $1,7 \pm 0,9$  mm,  $p < 0,01$ ). O tratamento da DP parece ter um efeito benéfico no controle da atividade da doença em pacientes com LES. Portanto, é recomendável gestão deste fator de risco modificável. Inesperadamente, não foram observadas alterações significativas nos níveis de PCR 3 meses após o tratamento no LES. Esta descoberta pode ser uma consequência da terapia, uma vez que a utilização crônica de corticosteroides predispõe à infecção e ao mesmo tempo pode mascarar indícios clínicos de infecção como um resultado da imunossupressão e efeitos anti-inflamatórios. Em alternativa, o papel desses marcadores inflamatórios em lúpus, particularmente PCR, é controversa e pode não refletir adequadamente a atividade da doença. Entretanto, nesse estudo não se verificou se o tratamento do LES acarreta na redução da DP.

Para Marques et al. (2015), ao estudarem o envolvimento da DP e LES com uma família de proteínas sensoriais microbianas chamadas de receptores Toll-like (TLRs), na qual fazem parte da resposta imune inata. Notaram que a expressão dos receptores TLR-2 e TLR-4, são aumentadas em LES e DP. Na periodontite pode desencadear excessiva ativação da resposta imune, ocorrendo em LES, mantendo uma alta expressão de TLRs, levando por sua vez, para a aceleração do início e progressão de reações auto-imunes. Além disso, o tratamento periodontal é capaz de reduzir a expressão destes receptores e, portanto, os sintomas do LES.

Khalid et al. (2015), avaliaram a condição periodontal de acordo com a profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e sangramento na sondagem em vinte e cinco participantes diagnosticados com LES e 50 controles saudáveis. No presente estudo embora o estado periodontal

tenha sido geralmente pior para o LES em comparação com o grupo saudável, concluíram que não houve diferenças nos parâmetros periodontais, além de não ter sido encontrada uma correlação significativa entre os testes laboratoriais referente ao grupo LES (contagem de glóbulos brancos, anticorpos anti-nucleares, anticorpos de DNA de cadeia dupla, entre outros) e os parâmetros periodontais.

Recentemente, Sete et al. (2015) revisaram diversos artigos onde consideraram a doença periodontal uma doença de caráter inflamatório que sofre influência de fatores infecciosos, assim como o LES, é plausível sugerir que o LES influenciaria sua progressão, assim como a periodontite influenciaria a progressão do LES. Existem poucos estudos na literatura que avaliam a relação entre o LES e a periodontite. O uso de diferentes medicações e em diferentes doses dificulta a análise desses pacientes, já que apresentam diferentes manifestações clínicas e, por isso, distintos tratamentos. A controvérsia é se a melhoria observada nos pacientes se dá pelo tratamento periodontal em si ou pelo uso da medicação imunossupressora. Sabe-se que o uso de corticoides pode apresentar funções antagônicas, uma vez que predispõe à infecção e, ao mesmo tempo, pode mascarar características clínicas da infecção, como um resultado dos seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios. A hipótese de uma possível relação entre LES e periodontite e entre a atividade do LES e a destruição periodontal necessita ser investigada por meio de trabalhos longitudinais, para uma melhor compreensão dos possíveis processos patogênicos comuns.

Wang et al. (2015), realizaram um estudo para examinar se a periodontite está associada ao aumento dos níveis de anticorpos anticardiolipina (anti-CL) ou  $\beta$ 2-Glycoproteína I (anti- $\beta$ 2GPI) em pacientes com LES. Os anticorpos anticardiolipina (anti-CL) e os anticorpos  $\beta$ 2-glicoproteína ( $\beta$ 2GPI) são uma classe de anticorpos antifosfolípide, associados a trombose. Verificaram que os anticorpos anti- $\beta$ 2GPI podem estar relacionados à atividade do LES por parecerem correlacionar-se positivamente com a proteína C-reativa e eritrócitos sedimentares, que são marcadores específicos da atividade do LES. Foram recrutados neste estudo caso-controle cinquenta e três pacientes do sexo feminino com LES e 56 voluntários do sexo feminino saudáveis. Todos os participantes receberam exames periodontais juntamente com 0,5 ml de saliva

coletadas de cada indivíduo, mais uma amostra de placa subgengival das bolsas mais profundas em cada quadrante. A reação em cadeia polimerase foi utilizada para determinar a presença de *P. gingivales* e *T. denticola*. Antes dos exames periodontais para a determinação dos anticorpos anti-CL e anticorpos anti- $\beta$ 2GPI foram coletadas amostras de sangue periférico de 15 mililitros de pacientes com LES e controles saudáveis, o resultado foi mostrado como unidade de fosfolipídicos de imunoglobulina G, que é uma unidade internacional para a medição de anticorpos antifosfolipídicos. Descobriram que os pacientes com LES, apresentaram maior prevalência de periodontite do que os controles saudáveis. A pesquisa mostrou também que a presença dos patógenos periodontais *P. Gingivalis* ou *P. Gingivalis* juntamente com *T. denticola* em pacientes com LES está relacionada aos níveis elevados de anti-CL e anti- $\beta$ 2GPI, constatando que a infecção periodontal pode estar associada aos níveis elevados de ambos os anticorpos no LES, em especial no LES ativo. Esses patógenos periodontais podem atuar como antígenos exógenos para provocar a produção de anticorpos anti-CL através de mimetismo molecular. Os anticorpos anti-CL podem atacar os vasos sanguíneos periféricos no tecido gengival e causar vasculite ou trombose, o que deteriora ainda mais o tecido periodontal por causa do suprimento nutricional insuficiente, explicando que é possível os pacientes com LES que apresentam títulos de anticorpos anti-CL ou anti- $\beta$ 2GPI aumentados possam ser altamente propensos à DP. Os anticorpos anti- $\beta$ 2GPI podem ser utilizados como biomarcador para detectar as associações entre DP e LES. O tratamento periodontal nesses pacientes não só reduzirá o patógeno periodontal e os anticorpos auto-ímmunes, mas também aliviará as complicações de longo prazo em pacientes com LES.

Calderaro et al. (2015), observaram que a frequência da periodontite em pacientes com LES variou, nos diferentes estudos, entre 60% e 93,8%. Vários autores avaliaram a gravidade da DP em pacientes com LES em relação a voluntários saudáveis ou pacientes com DP sem LES e seus resultados foram conflitantes. Esses dados controversos estimularam alguns questionamentos como: a imunossupressão pelo LES ou seu tratamento aumentaria, não teria influência ou reduziria a destruição periodontal infecto-inflamatória? Há também estudos que sugerem maior gravidade da DP nos pacientes com LES, sobretudo quando a doença está em atividade. A imunossupressão aumentaria, então, a

destruição periodontal associada à infecção crônica? Esse ponto também não está definido e necessita de novos estudos que incluam pacientes com LES ativo e inativo, avaliem a influência da atividade do LES e do tratamento imunossupressor sobre os parâmetros periodontais e incluam grupo controle representativo da população geral com pessoas com e sem DP. Teoricamente o controle da infecção crônica relacionada à DP poderia reduzir o grau de ativação do sistema imune e favorecer a resposta do LES ao tratamento imunossupressor. Os dados acerca das possíveis associações entre o LES e a DP são controversos. A boa prática clínica, contudo, recomenda atenção à saúde oral dos pacientes com LES, idealmente com avaliação odontológica periódica. Mais estudos serão necessários para estabelecer a associação entre LES e DP, assim como suas bases biológicas, e para definir claramente o efeito do tratamento de uma condição sobre a outra.

Calderaro et al. (2016), realizaram tratamento periodontal em cento e cinquenta pacientes, sendo setenta e cinco com LES e 75 indivíduos que não apresentavam LES (grupo controle). Compararam a frequência e gravidade da periodontite crônica nesses pacientes e se existia uma associação entre as características e parâmetros periodontais. A atividade do dano da doença LES foram avaliadas SLEDAI, na qual a atividade elevada de LES foi definida como SLEDAI 2k  $\geq 6$ . Na avaliação periodontal foram utilizados os Índices Periodontais Clínicos, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica (CAL) e sangramento na sondagem. O resultado mostrou que 31% dos pacientes apresentavam alta atividade de LES (SLEDAI 2K  $\geq 6$ ) e que o estado periodontal foi semelhante em ambos os grupos. No entanto na análise comparativa dos indivíduos controle com periodontite crônica (PC) e pacientes com LES com PC, os pacientes com LES foram significativamente mais jovens que os controle ( $40,7 \pm 9,8$  contra  $46,14 \pm 12,5$  anos de idade,  $p = 0,02$ ). Este é o primeiro trabalho que sugere que a periodontite crônica ocorre mais cedo em pacientes jovens com LES em relação ao grupo controle.

Marques et al. (2016), buscaram investigar os níveis salivares de citocinas inflamatórias e sua associação com a DP em pacientes com LES, já que ambas apresentam um perfil imunológico similar, caracterizado principalmente por níveis alterados de citocinas. Formaram dois grupos, sessenta pacientes com LES e 54 indivíduos saudáveis foram submetidos a um exame clínico periodontal

completo e agrupados de acordo com o seu status periodontal. A saliva estimulada foi coletada para avaliar os níveis salivares de interferon (IFN- $\gamma$ ), interleucina (IL) IL-10, IL-17, IL-1 $\beta$  e IL-4, com a adição de inibidor de coquetel (Sigma-Aldrich, USA) e armazenado em - 80° C até o dia da análise. As concentrações das citocinas acima mencionadas foram medidas simultaneamente pelo analisador automático MAGPIX. System (EMD Millipore, USA), usando o 90K-CCYTO Kit, Milliplex MAP (Millipore, Massachusetts, USA), seguindo as instruções do fabricante. Os dados foram analisados utilizando o software SPSS (versão 17.0). Análise estatística descritiva foi realizada usando a frequências, a média e o desvio-padrão. Para variáveis numéricas, inicialmente, a distribuição normal foi analisada utilizando o teste de Shapiro-pé. Após este procedimento, a análise comparativa dos marcadores inflamatórios entre os grupos foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis seguido por testes de comparação múltipla de Dunn. Análise de correlação entre níveis salivares de marcadores inflamatórios e parâmetros periodontais em grupos de pacientes com LES foi processada pelo cálculo do coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). O resultado mostrou que os pacientes saudáveis que tinham DP apresentaram níveis mais altos de citocinas em comparação aos que não tinham a DP. Nos pacientes com LES o aumento dos níveis de citocinas salivares foi observado mesmo na ausência de periodontite. Os níveis salivares de IL-1 $\beta$  e IL-4 também foram correlacionados positivamente com o estado periodontal, indicando seu potencial como marcadores da quantidade e extensão do dano periodontal em pacientes com LES.

Zhang et al. (2017), sugeriram que os pacientes chineses com LES tinham maior probabilidade de DP e serem edêntulos em relação aos indivíduos chineses saudáveis. Estudo realizado cujo o objetivo foi avaliar a prevalência e gravidade da DP e determinar a associação entre características do LES. Os parâmetros periodontais utilizados foram: índice de placa; índice gengival; profundidade de sondagem para verificação de bolsa; perda de inserção clínica e sangramento na sondagem. Outros parâmetros clínicos utilizados foram testes laboratoriais de proteína C-reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, níveis séricos de complemento (C3 e C4) e a atividade do LES foi medida usando o índice da doença em pacientes com LES. O resultado mostrou que os estados

dentários e periodontais foram significativamente pior em pacientes com LES em comparação aos indivíduos saudáveis.

Corrêa et al. (2017), analisaram a microbiota subgengival de cinquenta e dois pacientes com LES e 52 indivíduos saudáveis (caso controle), para que se pudesse observar a relação entre o LES sobre microbiota subgengival e sua conexão com a doença periodontal a partir da amplificação da região V4 do gene rRNA 16S a partir de extratos de DNA da placa dentária subgengival. Essas amplificações foram examinadas pelo seqüenciamento de Illumina MiSeq. As espécies bacterianas frequentemente detectadas na doença periodontal foram observadas em proporções mais elevadas em pacientes com LES, mesmo em região periodontal saudável como *Fretibacterium*, *Prevotella nigrescens* e *Selenomonas*. Os resultados indicam que o LES altera a microbiota subgengival. Este entendimento pode ser útil para se delinear estratégias de tratamento a estes pacientes que devem ser analisados quanto a possibilidade de DP, com base em sua microbiota alterada havendo susceptibilidade para o desenvolvimento de periodontite. Nota-se que os pacientes com LES e com DP apresentavam um aumento da inflamação local como maiores concentrações de IL-6, IL-17 e IL-33 e também apresentavam a microbiota subgengival alterada, que pode ser responsável em parte por as alterações periodontais. Além disso, a inflamação periodontal foi também associada com as ocorrências mais graves de LES. Os resultados apontam para a necessidade de acompanhar de perto a saúde periodontal dos indivíduos com LES, buscando tratamento periodontal já em estágios iniciais, incluindo a remoção de placa dentária subgengival.

#### 4. DISCUSSÃO

Muitas pesquisas são realizadas para investigar uma possível relação entre a doença periodontal e certas doenças sistêmicas, com o objetivo principal de compreender melhor o mecanismo que leva a influenciar uma na outra e se o tratamento periodontal pode colaborar no prognóstico e minimizar o quadro da doença sistêmica.

Segundo Klasser et al. (2007), definiram o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) como uma doença considerada autoimune, sua etiologia ainda é desconhecida, possivelmente desencadeada por processos patológicos orgânicos, tais como a exposição à luz solar, processos infecciosos crônicos, fatores genéticos e ambientais. É caracterizado por uma resposta auto-imune excessiva no corpo que afeta o tecido conjuntivo de vários órgãos.

Para Highfield (2009), a Doença Periodontal (DP) é uma doença infecciosa, na sua grande parte causada por bactérias Gram-negativas que afetam os tecidos de proteção e de sustentação que circundam os dentes, podendo ser destrutiva e, eventualmente, levando a perda do dente.

No que se refere aos estudos clínicos periodontais, notou-se que; Khalid et al. (2015), Calderaro et al. (2016), avaliaram a condição periodontal de acordo com a profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e sangramento à sondagem, em pacientes com LES e sem LES, Concluíram que não houve diferenças nos parâmetros periodontais. Em contra partida, Zhang et al. (2017), utilizaram os mesmos parâmetros periodontais e notaram que os pacientes com LES apresentaram resultados significativamente pior em comparação ao grupo controle saudável.

Utilizando um outro parâmetro, Sales et al. (2009) ao avaliarem a possível relação da doença periodontal em pacientes com LES utilizando como métodos o SLEDAI e os níveis sorológicos de PCR. Na avaliação reumatológica identificaram dois pacientes com SLEDAI pontuação de zero (LES inativo) e os outros pacientes tiveram pontuação SLEDAI variando de dois a onze, compatível com LES ativo. Após a avaliação periodontal, dos quinze participantes, sete apresentaram periodontite. Não encontraram diferença significativa quanto a média dos níveis do soro de PCR dos pacientes com periodontite e sem

periodontite. Assim como Fabri et al. (2014), também não encontraram diferença no nível de PCR em pacientes com LES e DP mesmo após o tratamento periodontal. No estudo de Sales et al. (2010), tiveram resultados diferentes, onde houve redução em aproximadamente 30% dos níveis séricos de PCR após terapia periodontal, sugerindo que a terapia atua sobre a resposta inflamatória sistêmica.

Um estudo realizado por Kobayashi et al. (2007), buscaram associar o poliformismo de FcyR ao risco de portadores de LES desenvolverem DP. O resultado mostrou uma maior frequência do alelo FyRII-a-R nos portadores de LES com periodontite, na qual relacionaram ao risco de desenvolverem periodontite. A predisposição genética está possivelmente associada na patogênese do LES quanto na DP.

Um outro ponto seria o uso contínuo das medicações imunossupressoras usadas nos pacientes com LES, talvez possa mascarar ou atenuar a severidade da DP. Mutlu et al. (1993), Kobayashi et al. (2007), conduziram estudos mostrando que pacientes com LES e DP tiveram significativamente profundidade de sondagem inferior em comparação a indivíduos saudáveis e sugeriram que os medicamentos imunomoduladores poderiam ser responsáveis pela menor destruição periodontal nesses pacientes. Nagler et al. (1999) partindo do contrário, mostraram em seus estudos indivíduos com LES e DP com baixa profundidade de sondagem também, porém, sugeriam que o tratamento com medicamentos imunossupressores podem contribuir para o desenvolvimento da DP nos pacientes com LES. A controvérsia se a melhora do quadro da DP se dá pelo tratamento periodontal ou pelo uso da medicação, pois o uso de corticoides podem apresentar funções antagônicas, que predispõe à infecção e, ao mesmo tempo, pode mascarar características clínicas da infecção.

As citocinas inflamatórias parecem desempenhar um papel importante nessa inter-relação, diversos estudos apontam como importante mediador da patogênese da DP, na qual produtos bacterianos induzem sua síntese, como IL-1 $\beta$ , IL-6, e TNF. No LES os níveis de IL e TNF tem sido relacionados com sua atividade. Marques et al. (2016), ao investigarem os níveis salivares de citocinas inflamatórias e sua associação com a DP em pacientes com LES, notaram que pacientes saudáveis com DP apresentam níveis mais altos de citocinas em comparação aos que não tinham a DP e perceberam também que pacientes com

LES apresentam aumento nos níveis de citocinas salivares mesmo na ausência de periodontite. Encontraram dados que correlacionam positivamente os níveis salivares de IL-1 $\beta$  e IL-4 com o estado periodontal, indicando como potencial marcadores da quantidade e extensão do dano periodontal em pacientes com LES. Corrêa et al. (2017), observaram a microbiota subgingival alterada em pacientes com LES e DP, sugeriram que os pacientes com LES teriam uma maior susceptibilidade para desenvolvimento da periodontite, notaram também que os pacientes com LES e com DP apresentavam um aumento da inflamação local como maiores concentrações de IL-6, IL-17 e IL-33 em pacientes com LES com periodontite. Os níveis alterados de citocinas parecem ser um forte biomarcador da correlação entre o LES e DP.

Recentemente surgiu uma nova vertente, em que os anticorpos podem ser usados como biomarcador para detectar as associações entre DP e LES, um estudo realizado por Wang et al. (2015), examinaram se a periodontite está associada ao aumento dos níveis de anticorpos anticardiolipina (anti-CL) ou  $\beta$ 2-Glycoproteína I (anti- $\beta$ 2GPI) em pacientes com LES. Os anticorpos anticardiolipina (anti-CL) e os anticorpos  $\beta$ 2-glicoproteína ( $\beta$ 2GPI) são uma classe de anticorpos antifosfolípide, associados a trombose. Verificaram que os anticorpos anti- $\beta$ 2GPI podem estar relacionados à atividade do LES por parecerem correlacionar-se positivamente com a proteína C-reativa e eritrócitos sedimentares, que são marcadores específicos da atividade do LES. Descobriram que os pacientes com LES, apresentaram maior prevalência de periodontite do que os controles saudáveis. A pesquisa mostrou também que a presença dos patógenos periodontais *P. Gingivalis* ou *P. Gingivalis* juntamente com *T. denticola* em pacientes com LES está relacionada aos níveis elevados de anti-CL e anti- $\beta$ 2GPI, constatando que a infecção periodontal pode estar associada aos níveis elevados de ambos os anticorpos no LES, em especial no LES ativo. Esses patógenos periodontais podem atuar como antígenos exógenos para provocar a produção de anticorpos anti-CL através de mimetismo molecular. Os anticorpos anti-CL podem atacar os vasos sanguíneos periféricos no tecido gengival e causar vasculite ou trombose, o que deteriora ainda mais o tecido periodontal por causa do suprimento nutricional insuficiente, explicando que é possível os pacientes com LES que apresentam títulos de anticorpos anti-CL ou anti- $\beta$ 2GPI aumentados possam ser altamente propensos à DP. Os

anticorpos anti- $\beta$ 2GPI podem ser utilizados como biomarcador para detectar as associações entre DP e LES. Apartir disso o tratamento periodontal nesses pacientes não só reduzirá o patógeno periodontal e os anticorpos auto-ímunes, mas também aliviará as complicações de longo prazo em pacientes com LES.

Conforme a proposta do trabalho, é notado que ambas doenças apresentam uma inter-relação em alguns aspectos, como por exemplo, os níveis alterados de citocinas, de PCR, níveis elevados de células B, elevada produção de imunoglobulina G e a predisposição genética como um dos possíveis fatores etiológicos de ambas as doenças. Marques et al. (2016).

Tanto o LES como a DP, podem agravar na dinâmica uma da outra, pelo fato de alguns estudos clínicos mostrarem uma incidência maior de pacientes com LES terem DP, sendo assim, a DP é um fator que pode influenciar o risco de infecções nesses pacientes, contribuindo como um agravante no quadro dos pacientes com Lúpus. Calderado et al. (2015). O uso das medicações imunossupressoras nos indivíduos com LES também podem ser consideradas um agravante na DP, desde acentuar como mascarar o quadro da mesma. Os anticorpos anti-CL e anti- $\beta$ 2GPI associados a trombose nos pacientes com LES, estão relacionados no comprometimento vascular do tecido gengival, na qual influenciaria de forma negativa a DP. Do mesmo modo que bactérias periodontopatogênicas podem estimular a elevada produção desses anticorpos, o que contribuiriam com o risco de pacientes com LES terem um evento tromboembólico. Wang et al. (2015).

É possível perceber que o tratamento periodontal pode ajudar a minimizar os efeitos do LES, como a redução dos níveis alterados de certos mediadores químicos que compõe o processo inflamatório, alguns tipos anticorpos e certos patógenos periodontais que interferem no quadro do LES. Sales et al. (2010) e Corrêa et al. (2017).

A gama de estudos publicados que correlacionam ambas as doenças, mostram que ainda existe a necessidade de mais estudos serem realizados, pois mesmo com tantas evidências é perceptível que a busca por uma melhor compreensão é plausível neste assunto tão importante, na qual envolve doenças que interferem na qualidade de vida do indivíduo.

## 5. CONCLUSÃO

Com base nas informações prestadas nesta revisão:

- Existem fatores que correlacionam o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Doença Periodontal
- Ambas doenças podem agravar na dinâmica da outra
- O tratamento periodontal pode ajudar a minimizar os efeitos do LES, estudos transversais e longitudinais devem ser conduzidos para permitir uma melhor compreensão e o papel de cada uma dessas doenças.

## 6. REFERÊNCIAS

ALBILIA, J.B.; DAVID, K. L. A. M; CAMERON, M.L.; GEORGE K.B. - Systemic Lupus Erythematosus: **A Review for Dentists**. JCDA. 2007 Nov; 9(73):823.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol**. 1999 Dec; vol. 4 n. 1:1-6.

CALDERARO D. C.; FERREIRA, G. A.; MENDONÇA, S. M. S.; CORREA, J. D.; SANSÃO, J. G. C.; SILVA, T. A.; TEIXEIRA, AL. Is there na association between Systemic Lupus Erythematosus and periodontal disease? **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2015. May–June; 56(3):280-284

CALDERARO, D. C.; CORRÊA, J, D.; FERREIRA, G. A.; MENDONÇA, S. M. S.; FERNANDES, G. R.; XIAO, E.; TEIXEIRA, A. L.; LEYS, E. J.; GRAVES, D. T.; SILVA, T. A. Is chronic periodontitis premature in systemic lúpus erythematosus patients? **Clin Rheumatol**. 2016. DOI 10.1007/s10067-016-3385-8.

CORRÊA, J, D.; CALDERARO, D. C.; FERREIRA, G. A.; MENDONÇA, S. M. S.; FERNANDES, G. R.; XIAO, E.; TEIXEIRA, A. L.; LEYS, E. J.; GRAVES, D. T.; SILVA, T. A. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. **Microbiome**, 2017 5:34 DOI 10.1186/s40168-017-0252-z.

FABBRI, C.; FULLER, R.; BONFÁ, E.; GUEDES, L. K.; D'ALLEVA, P. S.; BORBA, E. F. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. **Clin Rheumatol**. 2014 Apr;33(4):505-9.

GEURS, N; IACONO, V.; KRAYER, J.; MEALEY, B.; PAQUETTE, D.; PEARSON, B.; ROSEN, P. American Academy of Periodontology Task Force Reporto n the Update the 1999 Classification of Periodontal Disease and Conditions. **J. Periodontol** July 2015, Doi: 10,1902/jop.2015.157001.

HEVIA, A.; MILANI, C.; LÓPEZ, P.; CUERVO, A.; ARBOLEYA, S.; DURANTI, S. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. **MBio**. 2014; 5:1– 10.

HIGHFIELD, J. Diagnosis and classification of periodontal disease. **Australian Dental Journal** 2009; 54:(1 Suppl): S11–S26.

KHALID, D.; AL-MUTAIRI, B. D. S.; MOHAMMAD S. AL-ZAHRANI, B. D. S.; SAMI, M.; BAHLAS, M. B. B. S.; RAYYAN A. KAYAL, D. S. Z. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. **Saudi Med J**. 2015; 36(4): 463–468.

KLASSER, G. D.; BALASBRAMANIAN, R.; EPSTEIN, J. Topical Review – Connective Tissue Diseases: Orofacial manifestations including pain. **Journal of Orofacial Pain**, 2007, 36(4): 463–468.

KOBAYASHI, T.; ITO, S.; YASUDA, K.; KURODA, T.; YAMAMOTO, K.; SUGITA N.; TAI, H.; NARITA, I.; GEJYO, F.; YOSHIE, H. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc (receptors associated with systemic lúpus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. **J periodontal**. 2007; 78: 467-74.

MARQUES, C.P.C.; MAOR, Y.; ANDRADE, M. S.; RODRIGUES, V. P.; BENATTI, B. B. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and Periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. 2. **British Society for Immunology**, Clinical and Experimental Immunology, 2015, 183: 187–192.

MARQUES, C.P.C.; MAOR, Y.; ANDRADE, M. S.; RODRIGUES, V. P.; BENATTI, B. B. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. **Cytokine**. 2016 Sep;85:165-70. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.025. Epub 2016 Jun 29.

MIKDASHI, J.; NIVED, O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. **Arthritis Research & Therapy**. 2015 17:183. Disponível em: <<https://www.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13075-015-0702-6?site=arthritis-research.biomedcentral.com>> Acesso em: 26 de dez. 2017.

MUTLU, S.; RICHARDS, A. P.; SCULLY C. Gingival and periodontal health in systemic lupus. **Comunity Dent Oral Epidemiol**. 1993 Jun; 21(3):158-61.

MICELI, V.; BRAGA, F.; ÁREAS, A.; MARCELO, C.S.; FIGUEREDO F.; FISCHER, R. G. Associação entre a doença periodontal e o lúpus eritematoso sistêmico. **Ci méd biol**. 2005 Mai/Ago; 4(2): 150-57.

NAGLER, R.M.; LORBER, M.; BEN-ARIEH Y.; LAUFER, D.; POLLACK, S. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus *Lupus*. 1999; 8(9): 770-72. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1191/096120399678840981>> Acesso em 12 de dez. 2017.

PESSOA, L.; GALVÃO, V.; SANTOS-NETO, L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: Suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. **Medical Hypotheses**. 2011 Apr; 77: 286-89

REKVIK, O. P.; VAN DER VLAG, J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. **Semin Immunopathol**. 2014;36:301–11.

SALES, L.A.R.; FALABELLA, M.E.V.; FALABELLA, J.M.; TEIXEIRA, H.G.C.; FIGUEREDO, C.M.S.F. **Relationship between periodontal disease and systemic lúpus erythematosus**. RGO, Porto Alegre. 2008 Abr/Jun; 56(2):189-93.

SALES, L. A. R.; VASSALO, S.; CHAVES, M. G. A. M.; AARESTRUP, F. M. Periodontal Disease and Systemic Lupus Erythematosus Activity – **Revista Interdisciplinar de estudos experimentais**. 2009 Dec; Vol. 1, n. 1,14- 20.

SALES, L. A. R.; VASSALO, S.; CHAVES, M. G. A. M. Effect of periodontal treatment on the periodontal status, c-reactive protein and SLEDAI in systemic lúpus erythematosus patients. **Rev interdisciplin estud exp**. 2010 Sep; Vol. 2 n. 3:94-99.

SETE, M. R. C.; FIGUEREDO, C. M. S.; SZTAJNBOK, F. **Doença periodontal e lúpus eritematoso sistêmico**. Porto Alegre: Elsevier,2015.

WANG, C.Y.; CHYUAN, I.T.; WANG, Y.L.; KUO, M.Y.; CHANG, C. W., WU, K.J.; HSU, P.N.; NAGASAWA, T.; WARA-ASWAPATI, N.; CHEN, Y.W.  $\beta$ 2-Glycoprotein I-Dependent Anti-Cardiolipin Antibodies Associated With Periodontitis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **J Periodontol**. 2015 Aug;86(8):995-1004.

ZHANG, Q.; ZHANG, X.; FENG, G.; FU, T.; YIN, R.; ZHANG, L.; FENG, X.; LI, L. GU, Z. Periodontal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**. 2017 DOI 10.1007/s00296-017-3759-5.