

FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Raquel Helena Junia de Souza

MANIFESTAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:  
REVISÃO DE LITERATURA

Belo Horizonte - MG  
2015

Raquel Helena Junia de Souza

MANIFESTAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:  
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Colegiado de Graduação  
da Faculdade de Odontologia da UFMG.

Orientador: Profa. Dra. Tarcilia Aparecida  
Silva

Belo Horizonte - MG

2015

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado a oportunidade de ter estudado nesta instituição, por ter me dado força e coragem nos momentos mais difíceis.

Aos professores por me ensinarem a odontologia. Em Especial a professora orientadora Dra. Tarcilia Aparecida Silva, pelo suporte, pelas suas correções e incentivos.

Aos meus pais por estarem presentes em todos os momentos da minha vida e sempre acreditarem em mim, vocês são um exemplo de vida a ser seguido. Obrigada pelo carinho, apoio e amor.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, muito obrigada.

## RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune inflamatória crônica, ocorrem com maior frequência em mulheres de meia idade. Os pacientes muitas vezes apresentam manifestações orais, que podem ser o primeiro sinal de doença, as úlceras são as manifestações clínicas mais frequentes. A metodologia foi realizada através de uma busca bibliográfica considerando a relevância do tema Lúpus Eritematoso Sistêmico com ênfase nas lesões bucais. Foram pesquisados artigos publicados a partir do ano 2000, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, e foram incluídos 46 artigos neste estudo. O objetivo deste trabalho foi analisar e revisar a literatura no que se refere a manifestações bucais em pacientes com LES. Os pacientes com LES devem ser submetidos a exame oral completo, pois as lesões podem surgir em qualquer sitio da cavidade oral, independente do grau de comprometimento sistêmico.

## ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease, occurring most frequently in middle-aged women. Patients often have oral manifestations, which may be the first sign of disease, ulcers are the most common clinical manifestations. The methodology was carried out through a literature search considering the relevance of the theme Lupus Erythematosus with emphasis on oral lesions. Articles were searched published since 2000, in Portuguese, English and Spanish, and were included 46 articles in this study. The objective of this study was to analyze and review the literature in referring oral lesions in patients with SLE. It is important to perform a complete oral examination in patients with SLE because lesions can occur at any site of the oral cavity, regardless of the status of systemic involvement.

## LISTA DE SIGLAS

CAC- Células angiogênicas circulantes  
CAR- Colégio Americano de Reumatologia  
COX- Ciclooxigenase  
DHEA- Dehidroepiandrosterona  
DNA- Ácido desoxirribonucleico  
DP- Doença Periodontal  
EBV- Vírus Epstein Barr  
EPC- Células progenitoras endoteliais  
FAN- Fator antinuclear  
HLA- Antígeno Leucocitário Humano  
IL- Interleucina  
LE- Lúpus Eritematoso  
LEC- Lúpus Eritematoso Cutâneo  
LES-Lúpus Eritematoso Sistêmico  
LID-Lúpus Induzido por Drogas  
MHC- Sistema de Histocompatibilidade Principal  
PAS- Ácido periódico Schiff  
RNA- Ácido ribonucléico  
SNC- Sistema nervoso central  
SS- Síndrome de Sjögren's  
TNF- Fator de necrose tumoral  
UV- Ultravioleta  
VEGF- Fator de crescimento do endotélio vascular

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1—Mecanismo da doença.....	16
FIGURA 2— <i>Rash</i> malar.....	21
FIGURA 3—Artropatia de Jaccoud.....	22
FIGURA 4— Lesões ulceradas em mucosa bucal em pacientes portadores de LES	26
FIGURA 5— Lesão ulcerada aguda e eritema no palato de paciente portador de LES	27
FIGURA 6— Tipos de lesões bucais associadas ao LES.....	28
FIGURA 7— Aspectos microscópicos em lesões bucais associadas ao LES.....	31

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	10
3 METODOLOGIA.....	11
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
4.1 Epidemiologia.....	13
4.2 Diagnóstico.....	13
4.3 Etiopatogenia LES.....	16
4.3.1 Fatores genéticos.....	17
4.3.2 Fatores Hormonais.....	17
4.3.3 Fatores ambientais.....	18
4.4 Imunopatologia.....	19
4.5 Manifestações sistêmicas.....	19
4.5.1 Manifestações dermatológicas.....	19
4.5.2 Manifestações músculo-esqueléticas.....	21
4.5.3 Manifestações cardiovasculares.....	22
4.5.4 Manifestações pulmonares.....	23
4.5.5 Manifestações gastrointestinais.....	23
4.5.6 Manifestações neurológicas.....	24
4.5.7 Manifestações hematológicas.....	24
4.5.8 Manifestações renais.....	24
4.6 Manifestações orais.....	25
4.6.1 Aspectos microscópicos.....	28
4.6.2 Tratamento das lesões orais.....	32
4.7 Tratamento.....	32
5 DISCUSSÃO.....	35
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38



## 1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune grave, crônica e de etiologia multifatorial. Ocorre com maior frequência em mulheres de meia idade (JÚNIOR *et al*, 2010).

Os sintomas iniciais do LES podem ser febre, perda de peso e mal-estar. Os pacientes portadores de LES enfrentam desafios tanto físicos como psicológicos. Com a progressão da doença, há envolvimento de múltiplos órgãos, o que torna o diagnóstico difícil, e as lesões renais são em geral responsáveis pela mortalidade dos pacientes.

Estimam-se que as manifestações bucais ocorrem em cerca de 40% dos pacientes que possuem LES (MARQUES *et al*, 2009). Estas podem ser o primeiro sinal da doença. Os locais de ocorrência na cavidade oral são mucosa jugal, gengiva, vermelhão nos lábios, palato e língua. De forma geral, os aspectos clínicos das lesões envolvem ulceração, eritema, ceratose, queilite angular, lesões liquenóides. Os pacientes também podem apresentar ardência na cavidade oral, xerostomia, alterações nas glândulas salivares e doença periodontal (KHATIBE *et al*, 2012).

A causa do LES é desconhecida, porém, considera-se que exista uma inter-relação entre os fatores genéticos, ambientais, hormonais e emocionais. A interação entre estes diferentes fatores associa-se à perda do controle imunorregulatório e da tolerância imunológica. Os mecanismos de doença no LES envolvem resposta imune tanto celular e humoral. Existe um aumento na atividade humoral, linfócitos B, do sistema imune juntamente com função alterada dos linfócitos T. O aumento da atividade dos linfócitos B produz anticorpos que são direcionados contra vários antígenos celulares nucleares e teciduais (GARRIGA *et al.*, 2005).

Existem poucos estudos na literatura que relatam a ocorrência de lesões bucais em pacientes com LES, o que motivou a realização deste estudo.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi analisar e revisar a literatura no que se refere a manifestações bucais em pacientes com LES.

### 3 METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de uma busca bibliográfica considerando a relevância do tema Lúpus Eritematoso Sistêmico com ênfase nas lesões bucais. Segundo Gil (2008), a pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído a partir de livros e artigos científicos. A Revisão de literatura foi realizada em bancos de dados eletrônicos: Portal Periódicos CAPES, Pub Med (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Google, além de livros textos.

Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave:

- Lúpus Eritematoso Sistêmico
- Systemic lupus erythematosus*
- Mechanisms of Disease and systemic lupus erythematosus*
- Pathogenesis of systemic lupus erythematosus*
- Systemic lupus erythematosus and Epstein–Barr virus*
- Systemic Lupus Erythematosus and Hormonal factors*
- Drug-induced lupus.*
- Lúpus induzido por drogas
- Cutaneous in systemic lupus erythematosus*
- Musculoskeletal manifestations in systemic lupus erythematosus*
- Cardiac and systemic lupus erythematosus*
- *Lesões orais em LPS*
- *Oral lesions and lupus*
- Lúpus e lesões orais
- Immunosuppressive risk of squamous cell carcinoma*

Foram pesquisados artigos publicados a partir do ano 2000, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Na língua espanhola foram selecionados 4 artigos, na língua portuguesa foram 9 artigos e na inglesa foram 33 artigos. Nos bancos de dados eletrônicos Portal CAPES, foram selecionados 32 artigos, Pub Med 7 artigos, SCIELO 3 artigos e LILACS 4 artigos.

Foram utilizados três livros, dois livros de odontologia e um livro de medicina, idioma em português, disponíveis na Biblioteca de Odontologia e Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG, publicados no período de 2000 a 2014.

A coleta de dados foi realizada por meio de leitura exploratória de todo o material selecionado. Após a leitura exploratória, foi realizada uma leitura seletiva. Após a seleção dos artigos, foram extraídas informações relevantes para serem analisadas e discutidas.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Epidemiologia

A incidência e prevalência do LES aumentaram nos últimos anos devido ao diagnóstico das formas mais leves da doença e a melhora da sobrevida dos pacientes. Um estudo realizado em 2007 mostrou que a incidência nos Estados Unidos era de 5,1 por 100.000 habitantes por ano e a prevalência era de 52,2 por 100.000 habitantes por ano (LISNEVSKAIA *et al.*, 2014). No Reino Unido a incidência e prevalência são, cerca de 3,8 e 26,2 por 100.000 habitantes por ano, respectivamente. As maiores prevalências do LES foram relatadas na Espanha, Itália e Martinica. Estas diferenças podem estar associadas a características populacionais e também a fatores ambientais. O LES é mais predominante no gênero feminino que no masculino, numa relação de 9:1, o que implica o fator hormonal para o desencadeamento da doença (LISNEVSKAIA *et al.*, 2014).

O risco de mortalidade diminuiu nas últimas décadas. Estudos revelam que no ano de 1955, a taxa de sobrevivência era menos de 50% em 5 anos. No entanto, estudos recentes indicam que mais de 93% dos pacientes com LES sobrevivem por 5 anos, e mais de 85% sobrevivem por 10 anos (D' CRUZ *et al.*, 2007; O'NEILL e CERVERA, 2010; LISNEVSKAIA *et al.*, 2014). A melhora no prognóstico pode estar relacionada ao diagnóstico precoce, ao uso de antibióticos mais eficazes, da diálise, além de modificações nos regimes de imunossupressão (LISNEVSKAIA *et al.*, 2014).

### 4.2 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado por meio de dados clínicos e laboratoriais. Ainda não existe um exame específico para se diagnosticar o LES, então, são realizados vários exames para fundamentar o diagnóstico (BORBA *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2012). Os mesmos autores sugerem que o exame para o diagnóstico do LES detecta autoanticorpos plasmáticos, direcionados contra os ácidos desoxiribonucleicos (DNAs), ácidos ribonucleicos (RNAs), antígenos citoplasmáticos e nucleares. Estes autoanticorpos são denominados anti-Sm, anti-DNA de dupla hélice (dsDNA) e o anti-P.

Outro exame é a dosagem sérica de proteínas do sistema complemento (complemento hemolítico total, C3 e C4), que são importantes para definir atividade da doença (BORBA *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2012).

O FAN (fator antinuclear) é um teste por imunofluorescência indireta considerado mais sensível, porém não específico para o diagnóstico de LES. A alta positividade desse teste é o indicativo da doença. O teste do FAN negativo é forte a evidência contra o diagnóstico do LES (BORBA *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2012).

Segundo Borda *et al* (2008) e Almeida *et al* (2012), existem vários diagnósticos diferenciais do LES, tais como artrite reumatóide, polimiosite/dermatomiosite, Síndrome de Sjögren, esclerodermia, outras doenças autoimunes (anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, pênfigo) e doenças infecciosas (endocardite bacteriana subaguda, hanseníase, infecção por vírus da hepatite B ou C, citomegalovírus).

O Colégio Americano de Reumatologia (CAR) propôs 11 critérios que auxiliam no diagnóstico e classificação do LES. O diagnóstico será confirmado na presença de pelo menos quatro destes critérios, que incluem diferentes sinais e sintomas. Esses critérios estão descritos na tabela 1.

Existem exames que são feitos periodicamente para monitorar a progressão da doença após o diagnóstico. Os Exames de rotina são dosagem de creatinina, hemograma completo, prova de atividade inflamatória, urina tipo I e radiografia de tórax, solicitados juntamente com os exames mais específicos, de acordo com as manifestações clínicas, como o ecocardiograma, pesquisa de inibidor lúpico, anticardiolipina e dosagem de enzimas hepáticas (BORBA *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2012)

TABELA 1  
Critérios de classificação de LES proposto pelo *American College of Rheumatology*

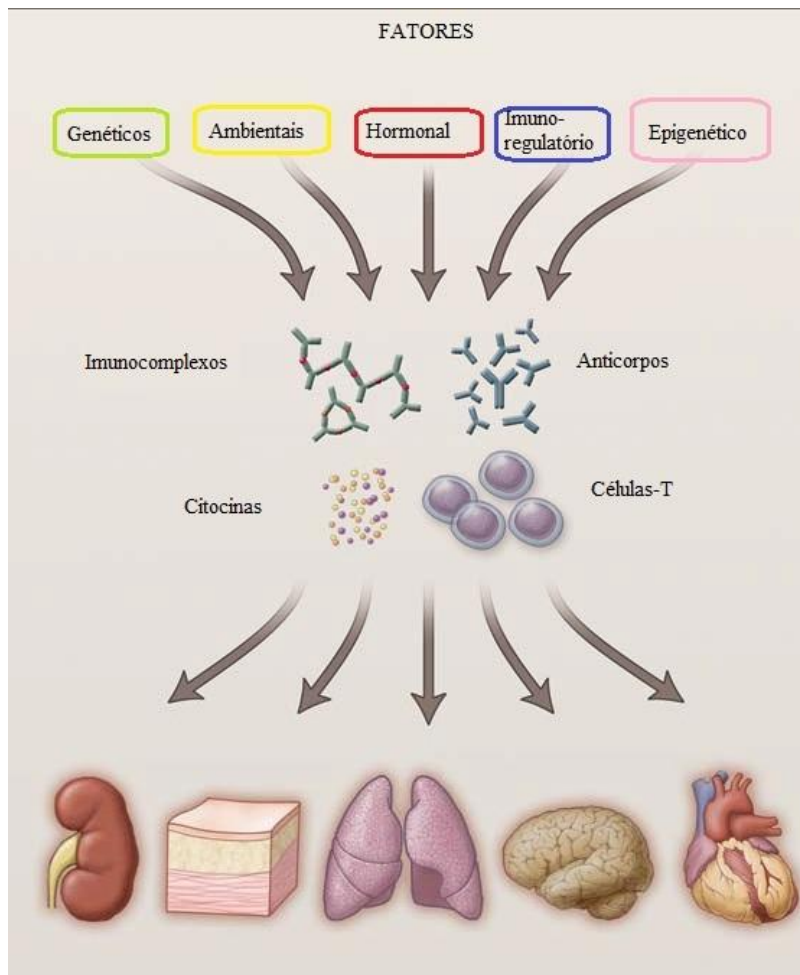
1. Eritema malar	lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discóide	lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade	exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais	úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite	não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite	pleuritis (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
7. Comprometimento renal	proteinúria persistente ( $> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. Alterações neurológicas	convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
9. Alterações hematológicas	anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm <sup>3</sup> na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas	anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares	título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Fonte: HOCHBERG, 1997

### 4.3 Etiopatogenia do LES

O LES é uma doença de etiologia ainda não totalmente elucidada. É multifatorial, e diversos estudos sugerem que a interação entre os fatores hormonais, genéticos, ambientais, infecciosos e estresse estão relacionados ao desencadeamento da doença. Conforme demonstrado na FIGURA 1, a interação entre esses fatores podem gerar a perda do controle imunorregulatório, produção de auto-anticorpos, imunocomplexos, hiperreatividade das células B e T e citocinas, que levaria a falência do circuito imunorregulatório que podem iniciar e amplificar a inflamação e danos a vários órgãos (SILVA *et al*, 2014).

FIGURA 1- Mecanismo da doença



Fatores genéticos, hormonais, epigenéticos, e imuno-ambientais atuam, sequencialmente ou simultaneamente, sobre o sistema imunológico. A ação fatores patogênicos resulta na produção de auto-anticorpos, imunocomplexos, autorreatividade e aumento de células T e citocinas que podem iniciar e amplificar a inflamação e danos a vários órgãos. Fonte: TSOKOS *et al.*, 2011, p. 2112.



#### 4.3.1 Fatores genéticos

Estudos mostram a importância do papel da genética na patogênese do LES. Há um aumento do risco de desenvolver a doença em parentes de pacientes com LES, cerca de 5-12% desenvolvem a doença. Entre gêmeos monozigóticos essa proporção é ainda maior, cerca de 24-57% desenvolvem a doença (HUNNANGKUL *et al*, 2008).

Genes específicos apresentando polimorfismos ou mutações predisõem ao LES. Segundo Mok e Lau (2003), são necessários pelo menos quatro genes de susceptibilidade para desenvolver a doença. Vários desses genes estão localizados no sistema principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC contém genes do antígeno leucocitário humano (HLA) regiões de classe I, II e III, muitos dos quais são importantes na função imunológica, contém genes que codificam componentes do complemento, citocinas e para proteínas do choque térmico. A deficiência de um dos componentes do complemento C1q (importante para eliminação das células apoptóticas), C4, C2 ou C3 é um fator de risco para o LES (RAHMAN e ISENBERG, 2008; TSOKOS, 2011).

#### 4.3.2 Fatores Hormonais

Os hormônios interferem na incidência e na gravidade da doença. A doença afeta predominantemente mulheres em idade fértil (D'CRUZ *et al*, 2007). Metabolismo anormal de estrógeno tem sido demonstrado em pacientes com LES de ambos os gêneros. Nas mulheres os níveis plasmáticos de testosterona, progesterona, e deidroepiandrosterona (DHEA) estão baixos e os níveis de prolactina e estradiol estão aumentados em relação a mulheres saudáveis. No homem a prolactina está aumentada e o DHEA está diminuído (MOK e LAU, 2003).

O estrógeno tem ação em várias células do sistema imunológico. Em pacientes com LES, as concentrações fisiológicas ou elevadas de estrógeno levam ao aumento da produção de células B e anticorpos. O estrógeno podem agravar o LES, prolongando a sobrevivência de células auto-ímmunes, aumentando as populações de linfócito T helper 2 (Th2), a produção de citocinas e estimulação de células B para produzir autoanticorpos. Os andrógenos tendem a serem imunossupressores. A progesterona inibe a proliferação de células T (MOK e LAU, 2003).

Os mesmos autores sugerem que os hormônios podem não ser os desencadeadores da doença, mas favorecem o desenvolvimento da doença em indivíduos sensíveis.

### 4.3.3 Fatores ambientais

Em relação aos fatores ambientais, podem-se citar a radiação ultravioleta, uso de medicamentos e infecções por vírus (MOK e LAU, 2003).

A exposição à radiação ultravioleta (UV) é um dos fatores ambientais responsáveis pela indução e exacerbação do LES, especialmente a luz UVB. Esta pode estimular os queratinócitos a expressarem mais proteína ribonuclear nuclear (RNP) e secretarem mais interleucinas (IL-1, IL-3 e IL-6), fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos (CSF-GM) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), estas moléculas por sua vez estimulam células B a produzirem mais anticorpos. Estudos recentes têm demonstrado que a luz UV induz a apoptose de queratinócitos humanos, o que proporciona um mecanismo para a exposição de autoantígenos ao sistema imune (MOK e LAU, 2003).

Medicamentos podem causar o denominado “Lúpus induzido por drogas” (LID). O LID é definido como LES idiopático relacionado com a exposição contínua a medicamentos. O quadro clínico do LID pode ser semelhante ao do LES, pode apresentar: febre, artralgia, mialgia, lesões dermatológicas e, ocasionalmente, pleurite e pericardite. O envolvimento sistêmico grave é raro, embora já tenha sido relatado (MOTA *et al.*, 2007; PRETEL e MARQUÈS, 2014). Estima-se que a incidência do LID é entre 15.000 a 30.000 novos casos por ano nos Estados Unidos. Ao contrário do que ocorre no LES, onde a incidência em mulheres é superior ao dos homens numa proporção de 9:1, no LID a proporção entre homens e mulheres é similar, e a idade média de surgimento dos sintomas é maior do que a relatada no LES. Também, a prevalência é seis vezes maior na raça branca que na raça negra (MOTA *et al.*, 2007; ZAMORANO *et al.*, 2010; PRETEL e MARQUÈS, 2014). A etiopatogenia do LID é desconhecida, provavelmente, seja uma relação entre os fatores dependentes do fármaco responsável e os fatores do próprio paciente (PRETEL e MARQUÈS, 2014). Estudos mostraram que os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do LID estão relacionados com a inibição da metilação do ácido desoxirribonucléico (DNA); a ativação de monócitos e distúrbios dos metabólitos de determinados fármacos no processo de tolerância do sistema imunitário (MOTA *et al.*, 2007). Segundo Mota *et al.* (2014), a indução do LID tem relação com a dose e a duração do tratamento para cada medicamento. Estima-se o número de quase 100 medicamentos envolvidos no desenvolvimento do LID, os medicamentos que são capazes de induzir o LID são: hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina, quinidina, minociclina (MOK e LAU, 2003; MOTA *et al.*, 2007). No LID, após a suspensão do medicamento desencadeante, há uma resolução do quadro da doença (MOTA *et al.*, 2007).

Alguns agentes infecciosos podem ser importantes para surgimento de respostas imunes anormais em indivíduos que já possuem uma predisposição genética. Foram encontrados anticorpos anti-EBV em pacientes com LES. O vírus Epstein Barr (EBV) infecta linfócitos B auto-reativos e por falha no mecanismo de apoptose os linfócitos B infectados não são eliminados. O EBV tem capacidade de permanecer em estado latente dentro das células B, o que facilita ativação em um momento oportuno (NELSON *et al*, 2014). A infecção pelo vírus EBV pode causar expansão clonal dos linfócitos T auto-reativos que auxiliam os linfócitos B auto-reativos a produzirem autoanticorpos e a prolongando a resposta autoimune. Entretanto, a infecção pelo vírus EBV *per si* não é o suficiente para desencadear a doença, sendo necessários outros fatores como predisposição genética, fatores ambientais e fatores hormonais (NELSON *et al*, 2014).

#### 4.4 Imunopatologia

Na imunopatologia do LES, pacientes com essa doença não toleram seus autoantígenos e desenvolvem uma resposta automimune. Com o desequilíbrio do sistema imune, são produzidos autoanticorpos que se dirigem a várias moléculas localizadas no núcleo, citoplasma, e membrana celular, DNA, RNA gerando a formação de imunocomplexos. Os imunocomplexos vão se depositar nos órgãos-alvo e as células-alvo lesadas liberam antígenos o que perdura o processo (ALMEIDA *et al.*, 2012; MOK e LAU, 2003; GARRIGA *et al.*, 2005).

#### 4.5 Manifestações sistêmicas

Os primeiros sinais e sintomas tais como fadiga, febre, anorexia e perda de peso são inespecíficos e podem estar ligados a atividade do LES ou a outras doenças. A febre é um dos sinais mais comuns no LES ativo, aparece em cerca de 80-97% dos pacientes, mas deve ser investigada, pois pode ser resultado da atividade da doença ou de infecções associadas (ROONEY, 2005; GARRIGA *et al.*, 2005).

Um estudo mostrou que em média os primeiros sintomas clínicos aparecem um ano e meio antes do diagnóstico (ARBUCKLE *et al.*, 2003)

##### 4.5.1 Manifestações dermatológicas

Cerca de 80% dos pacientes apresentam manifestações cutâneas na evolução da doença, e em um quarto dos pacientes, as lesões de pele estão presentes no momento do diagnóstico. Nos critérios clínicos de classificação, as lesões de pele aparecem em 3 dos 11 critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (CAR) (tabela 1), sendo as mais comuns as lesões discóides, eritema malar e fotossensibilidade (MOURA FILHO *et al.*, 2014).

As lesões foram classificadas em 3 formas: LE cutâneo crônico, LE cutâneo subagudo e LE cutâneo agudo. A manifestação cutânea mais comum é um eritema fotossensível ligeiramente elevado que envolve principalmente bochecha e nariz (erupção cutânea tipo “borboleta” ou *Rash* malar), nas orelhas, no queixo, na região com formato de V no pescoço, na parte superior das costas e nas superfícies extensoras dos braços, conforme ilustrado na FIGURA 2. Há outras manifestações cutâneas que consistem na urticária recorrente, bolhas, dermatite semelhante ao líquen plano e paniculite (lúpus profundo). A exposição ao sol pode exacerbar os sintomas sistêmicos e cutâneos. Pode ocorrer também queda de cabelo (ROONEY, 2005; MOURA FILHO *et al.*, 2014).

FIGURA 2- *Rash* malar

Fonte: GARRIDA; SEGURA, 2005, p.1994

#### 4.5.2 Manifestações músculo-esqueléticas

O envolvimento musculoesquelético geralmente é debilitante, mas raramente leva a morte. Segundo Garriga *et al.* (2005), cerca de 95% dos pacientes com LES se queixam de artralgia (dor nas articulações) que é o sintoma mais freqüente.

A artropatia afeta principalmente pulso, joelho e pequenas articulações das mãos. A artropatia de Jaccoud ocorre em 10 a 13% dos pacientes e é uma deformação caracterizada pela frouxidão das estruturas periarticulares que afeta todas as articulações, preferencialmente as articulações das mãos onde vão ocorrer desvios ulnar dos dedos, dedos em pescoço de cisne e polegar em “Z”, conforme ilustrado na FIGURA 3 (GOH *et al.*,2013).

A osteonecrose ocorre em aproximadamente 13% dos pacientes e um fator de risco é o uso de corticóides. Geralmente ocorre na cabeça femoral, cabeça do úmero e platô tibial, promovendo incapacidade física. Os pacientes podem ainda apresentar mialgia, documentada cerca de 50% dos pacientes com LES, e miosite que é relativamente incomum e caracterizada por fraqueza muscular e inflamação (GOH *et al.*,2013).

FIGURA 3- Artropatia de Jaccoud



Fonte: GARRIDA; SEGURA, 2005, p.1944

#### 4.5.3 Manifestações cardiovasculares

As manifestações cardiovasculares ocorrem em 58 a 77% dos pacientes com LES, e, raramente ocorrem como primeira manifestação (GOH *et al.*,2013).

Os problemas cardiovasculares mais comuns são pericardite, miocardite e endocardite. O mais frequente é pericardite. Segundo Goh *et al.* (2013), foram realizadas autópsias que demonstraram que a ocorrência de pericardite em 60% dos pacientes. Clinicamente, a pericardite apresenta-se como dor precordial. O líquido do pericárdico possui anticorpos antinucleares, anti-DNA nativo, complemento diminuído e deposição granular de imunoglobulinas e C3 o que mostra a importância dos imunocomplexos na etiopatogenia da doença (DORIA *et al.*, 2005).

A miocardite é caracterizada por taquicardia persistente e sinais clínicos de insuficiência cardíaca de instalação aguda. A miocardite normalmente não produz repercussão clínica, sendo relatada em 7 a 10% dos casos (ROONEY, 2005).

Segundo Lisnevkaia *et al.* (2014), mulheres com idade entre 35-44 anos com LES, apresentam risco de infarto do miocárdio aumentado em 50 vezes, quando comparadas com mulheres saudáveis da mesma idade. A aterosclerose subclínica está presente em uma grande proporção de pacientes com LES, porém o mecanismo de ligação entre as doenças não é completamente compreendido (LISNEVKAIA *et al.*, 2014). Para diminuir a mortalidade por doenças cardiovasculares é importante o médico incentivar os pacientes a pararem de fumar e a fazer atividade física para otimizar a sua pressão arterial, além do uso de agentes terapêuticos como hidroxicloroquina que possui propriedades antitrombóticas e modificadoras de lípidos (LISNEVKAIA *et al.*, 2014).

#### 4.5.4 Manifestações pulmonares

As principais complicações pulmonares incluem pleurite, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar (ROONEY, 2005).

A inflamação da pleura aparece em até 61% dos casos e pode causar dor torácica ou derrame pleural.

A hemorragia alveolar é caracterizada pela presença de hemoptise, infiltrado alveolar e queda no hematócrito. É rara em pacientes com LES, mas quando ocorre pode ser fatal (ROONEY, 2005).

#### 4.5.5 Manifestações gastrointestinais

O paciente com LES pode desenvolver pancreatite, vasculite intestinal que pode levar a isquemia, a perfuração e sepse (ROONEY, 2005).

A manifestação gastrointestinal do LES possui baixa frequência. Os sintomas podem aparecer como náuseas, vômitos, disfagia, refluxo gastroesofágico e dor abdominal. Complicações mais graves ocorrem no intestino grosso e delgado, onde a vasculite intestinal é a causa mais comum, seguido de trombose. A vasculite está presente em 5,4% dos pacientes com LES e pode envolver qualquer parte do trato gastrointestinal. A pancreatite ocorre em 5 a 10% dos pacientes com LES, a maioria deles em fase de doença ativa durante episódios de pancreatite (GOH *et al.*, 2013; GARRIGA *et al.*, 2005).

#### 4.5.6 Manifestações neurológicas

O envolvimento do SNC é uma das principais causas de mortalidade no LES. Anormalidades anatômicas cerebrais podem ser encontradas em 25% dos pacientes recém diagnosticados. A atrofia cerebral é a mais comum e aparece em 8,7 a 32% dos pacientes (GOH *et al.*, 2013).

As manifestações variam de leves a graves, podendo ocorrer dor de cabeça, convulsão, psicose e quadros epilépticos (ROONEY, 2005).

A patogênese das alterações neuropsiquiátricas é multifatorial e envolve produção de citocinas, autoanticorpos e imunocomplexos. Os autoanticorpos mais comumente associados foram os anticorpos anticardiolipina que estão relacionados com a disfunção cognitiva, depressão, psicose, convulsões e enxaqueca (LISNEVKAIA *et al.*, 2014).

#### 4.5.7 Manifestações hematológicas

Anemia, leucopenia, e linfopenia são parâmetros úteis monitoramento da doença, em geral associados com a atividade do LES (ROONEY, 2005). Cerca de 57 a 78% dos pacientes apresentam anemia em algum período da evolução da doença, e a causa ou o mecanismo são variados (GARRIGA *et al.*, 2005).

#### 4.5.8 Manifestações renais

São os problemas mais relacionados com a mortalidade dos pacientes com LES. A nefrite lúpica é uma das manifestações mais importantes, pois, geralmente precede a insuficiência renal. O quadro de doença renal exige uma maior atenção tanto no início como no seguimento dos pacientes, por isso, os médicos devem solicitar periodicamente o exame do sedimento urinário para avaliar a dosagem sérica da uréia e creatina, ritmo de filtração glomerular estimado e proteiunúria. A biópsia renal é de extrema valia tanto para a adequação do tratamento específico quanto para a exclusão de outros achados não relacionados ao LES (ROONEY, 2005).

O envolvimento renal no LES é comum, ocorre em 50-70% dos pacientes. A incidência e prevalência de nefrite lúpica variam dependendo da população estudada. As manifestações renais surgem, na maioria dos pacientes, nos primeiros 2 a 5 anos da doença e quando se



apresentam como manifestação inicial do LES, pioram o prognóstico. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem estágio final da doença renal 10 anos após o início de comprometimento renal (SALGADO E HERRERA-DIAZ, 2012).

Na nefrite lúpica, os imunocomplexos vão se ligar aos glomérulos e ativar a via clássica do sistema do complemento, estimulando a migração de células mononucleares e de neutrófilos para as regiões afetadas e promovendo proliferação epitelial glomerular e fibrose (GOH *et al.*, 2013).

O envolvimento da vasculatura renal piora o prognóstico da doença. A trombose da veia renal é a doença vaso-oclusiva observada com mais frequência em pacientes com LES. Geralmente, esses pacientes vão apresentar uma rápida piora da função renal e proteinúria (GOH *et al.*, 2013).

#### 4.6 Manifestações Orais

As lesões orais estão entre os achados mais comuns em pacientes com LES e Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC) e podem ser importante para o diagnóstico precoce da doença (MAYS *et al.*, 2012). O Colégio Americano de Reumatologia (CAR) estabeleceu a presença de úlceras orais como um dos onze critérios de classificação para o diagnóstico do LES (BRENNAN *et al.*, 2005; LÓPEZ- LABADI *et al.*, 2007; KHATIBI *et al.*, 2012).

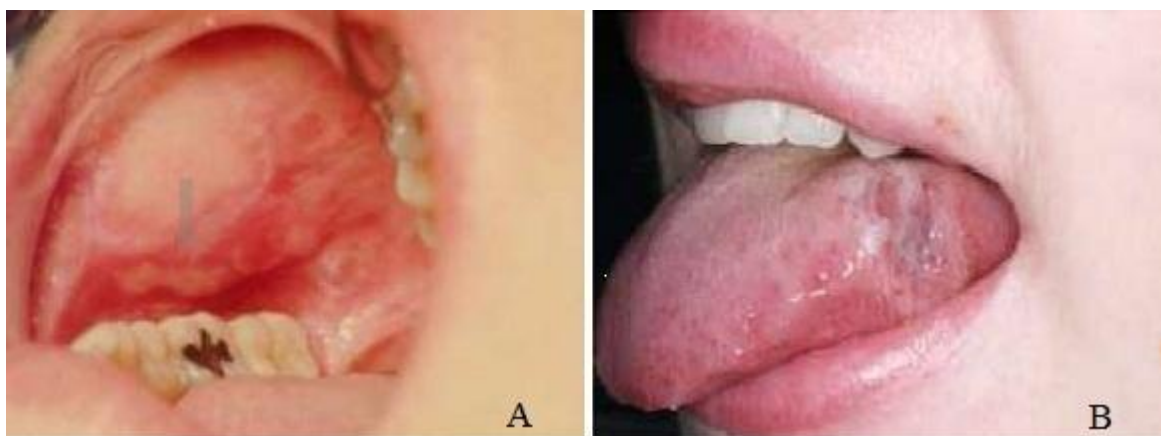
Alguns autores descrevem que a prevalência das lesões orais em pacientes com LES é de aproximadamente 40% (ALBILIA *et al.*, 2007; CHI *et al.*, 2010). Outros autores como López-Labady *et al.* (2007), relatam em seu estudo que a prevalência foi de 6,6%, enquanto que Lourenço *et al.* (2005), mostraram uma prevalência foi de 11,95%. Por outro lado, segundo Ángel *et al.* (2010) e Mays *et al.* (2012), a prevalência das lesões orais foi superior a 50%.

Uma revisão recente sugere que as lesões intra-orais associadas ao LES podem ser classificadas por analogia com as lesões cutâneas, pois, as lesões orais podem representar a contrapartida da mucosa para as lesões cutâneas (MARQUES *et al.*, 2009; NICO *et al.*, 2011). Portanto, as lesões orais podem ser classificadas em aguda, subaguda e crônica. As lesões agudas têm aspecto típico descrito como “purpúrica”, “aftosa” e “bolhosa”. As lesões subagudas são lesões de mucosa discretas assim com nas lesões cutâneas. As lesões crônicas têm aspecto descrito como “discóide”, “ceratose”, “verrucosa”, “favo de mel” e “ulcerada crônica” (MARQUES *et al.*, 2009; NICO *et al.*, 2011).

Os locais de maior ocorrência na cavidade oral, segundo Lourenço *et al.*, (2005 e 2006), são respectivamente mucosa jugal, palato, lábio e língua. Segundo Angel *et al.*, (2010), os locais de maior frequência foram lábio, língua e palato. Os aspectos clínicos variam de acordo com a localização anatômica e, podem se apresentar como ulceração, lesões discóides, placas eritematosas, eritema, queilite angular e lesões liquenóides (MAYS *et al.*, 2012; KHATIBE *et al.*, 2012.). Os pacientes também podem apresentar ardência na cavidade oral, xerostomia e doença nas glândulas salivares. (ALBILIA *et al.*, 2007; FERNANDES *et al.*, 2009; ÁNGEL, *et al.*, 2010; KHATIBE *et al.*, 2012).

A ulceração da mucosa oral ocorre em mais de 40% dos pacientes com LES (LÓPEZ-LABADY *et al.*, 2007; KHATIBI *et al.*, 2012). São lesões em que ocorre solução de continuidade do epitélio com exposição do tecido conjuntivo subjacente (REGEZI, 2000). Existem dois tipos de úlceras, aquelas com as alterações histológicas clássicas do LE representando lesões discóides e as úlceras inespecíficas como ulcerações aftosas, conforme ilustrado nas figuras 4 e 5, respectivamente. As lesões específicas do LES podem começar com um eritema antes de desenvolver úlceras discóides com uma borda reticulada. Essas lesões costumam ser indolores e localizadas no palato duro (CHIEWCHENGCHOL *et al.*, 2015)

FIGURA 4- Lesões ulceradas em mucosa bucal em pacientes portadores de LES



(A) Ulceração oral e uma lesão discóide na mucosa jugal. (B) Lesão discóide na borda lateral da língua.

Fonte: CHIEWCHENGCHOL *et al.*, 2015, p.4

FIGURA 5- Lesão ulcerada aguda e eritema no palato de paciente portador de LES



Fonte: BRENNAN *et al.*, 2005, p 134

Os outros tipos de lesões são menos frequentes que as ulcerações. Khatibe *et al.*, (2012) reporta que as lesões mais frequentes encontradas no seu estudo foram: úlcera, eritema com estrias ou placas brancas (13,8%) e ceratose (2,6%), conforme ilustrado nas figuras 6 A, 4 A, 6 E, respectivamente . Outro estudo revela que as lesões discóides foram encontradas em 16% do pacientes, conforme ilustrado na figura 4 B (BRENNAN *et al.*, 2005).

Brennan *et al.* (2005) e Lourenço *et al.* (2006) relatam que podem ser encontradas lesões semelhantes ao líquen plano, denominadas liquenóides ou lesões discóides. Estas são caracterizadas por área eritematosa atrófica, podem ou não conter ulcerações rodeadas por estrias brancas irradiadas que se assemelham ao líquen plano (CHI *et al.*, 2010), conforme ilustrado na FIGURA 4 B.

A ceratose, microscopicamente, apresenta espessamento da camada de ceratina. As lesões se apresentam como placas ou pápulas brancas, irregulares, assintomáticas, aspecto rugoso e algumas vezes apresentando halo eritematoso, conforme ilustrado na figura 6 E (NEVILLE, 2009).

FIGURA 6- Tipos de lesões bucais associadas ao LES



(A) Lesões ulceradas com borda ceratinizada em lábio inferior. (B) Cicatriz da lesão discóide no lábio superior. A lesão não respeita o limite vermelhidão do lábio/pele. (C) Ulceração unilateral com bordas irregulares, queratinizadas na mucosa jugal. (D) Lesão queratinizada, unilateral com pigmentação residual na mucosa jugal. (E) Lesão hiperqueratótica, unilateral na mucosa jugal. (F) Lesão eritematosa no palato duro e lesão ulcerada no rebordo alveolar. (G) Lesão ulcerada com áreas queratinizadas na borda lateral da língua. (H) Lesão bolhosa na borda lateral da língua. Fonte: LOURENÇO *et al.*, 2005, p.659.

Outras alterações bucais podem ser observadas nos pacientes com LES, estas incluem xerostomia, Síndrome de Sjögren's (SS) e infecções (ALBILIA *et al.*, 2007; FERNANDES *et al.*, 2009; ÁNGEL, *et al.*, 2010; KHATIBE *et al.*, 2012). A xerostomia que pode ocorrer devido a hipofunção da glândula salivar e diminuição parcial ou total da salivação. Está associada a muitas doenças crônicas como, por exemplo, Síndrome de Sjögren's (SS). Cerca de 75% dos pacientes com LES relatam sensação de boca seca. Muitos autores consideram a maioria dos casos de xerostomia no LES como SS secundário. A SS é caracterizada por infiltração linfocitária nas glândulas exócrinas resultando em hipofunção secretora (FERNANDES *et al.*, 2009).

Em indivíduos imunossuprimidos aumenta a ocorrência de infecções fúngicas como a candidíase. Além disto, o uso de medicamentos como corticosteróides aumentam a probabilidade de haver infecções secundárias (ÁNGEL *et al.*, 2010).

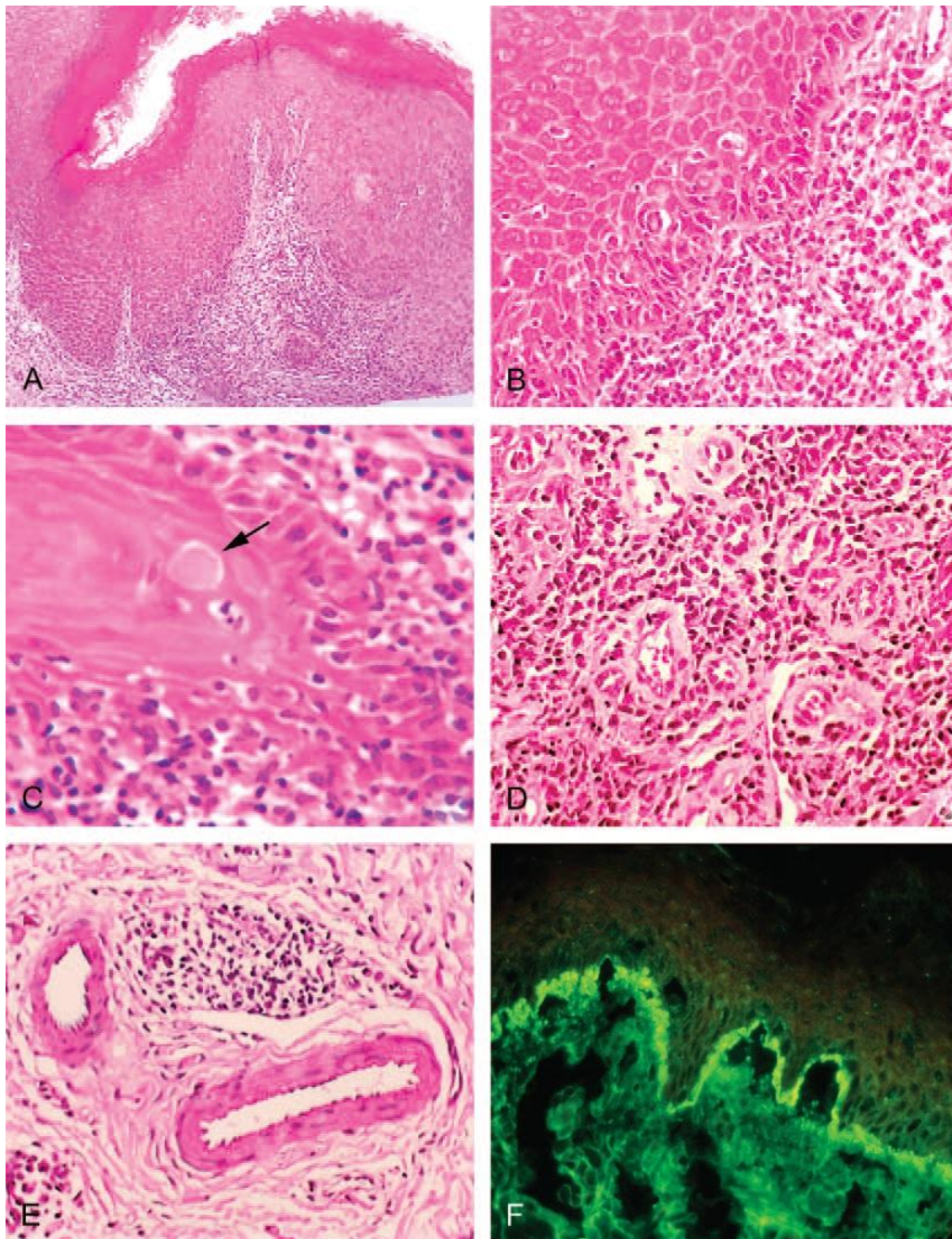
A doença periodontal (DP) acomete os tecidos de suporte e sustentação dos dentes (gengiva, cemento, ligamento periodontal e osso). É caracterizada principalmente pela gengivite e periodontite e ocorre principalmente pela interação entre os biofilmes supra e subgengival e a resposta inflamatória dos pacientes. Existem estudos que sugerem que as doenças autoimunes podem desencadear a DP, pois, existem vias imunológicas comuns na DP e nas doenças autoimunes (MICELI *et al.*, 2005; SALES *et al.*, 2008). Porém, são poucos os estudos que avaliaram a doença periodontal em pacientes com LES. Mutlu *et al.*, (citado por FERNANDES *et al.*, 2007), não encontrou nenhuma evidencia de predisposição de DP em paciente com LES em comparação com o grupo controle saudáveis ( FERNANDES *et al.*, 2007).

#### 4.6.1 Aspectos microscópicos

Histopatologicamente as lesões bucais associadas ao LES podem apresentar hiperqueratose, áreas de acantose, hipertrofia da camada espinhosa e degeneração de células da camada basal. Essas características podem ser semelhantes ao líquen plano, porém, o LES pode ser diferenciado pela presença de deposição de material positivo para ácido periódico Schiff (PAS) localizado na membrana basal, há também edema subepitelial e infiltrado inflamatório mononuclear difuso geralmente em orientação perivascular. Outro exame para diferenciar do líquen plano é a imunofluorescência para detectar imunoglobulina IgM na zona da membrana basal que é encontrado em pacientes com LES (BRENNAN *et al.*, 2005;

LOURENÇO *et al.*, 2006; NICO *et al.*, 2011; MAYS *et al.*, 2012). Na figura 7 podem ser evidenciados os aspectos microscópicos das lesões de LES.

FIGURA 7- Aspectos microscópicos em lesões bucais associadas ao LES



(A) O fragmento de mucosa oral com hiperqueratose, acantose e intenso infiltrado inflamatório mononuclear (hematoxilina-eosina aumento original x 40). (B) Espongiose, exocitose de linfócitos e destruição da camada basal pelo infiltrado inflamatório mononuclear (HE, aumento original x 250). (C) corpo colóide (seta) (HE, aumento original de x 400). (D) Intenso infiltrado inflamatório crônico perivascular (HE, aumento original de x 250). (E) Vasos sanguíneos que mostram espessamento da membrana basal e infiltrado perivascular (periódico ácido-Schiff, ampliação original x 250). (F) imunofluorescência direta mostrando edema subepitelial (Imunoglobulina G / fluoresceína, ampliação original x 250). Fonte: LOURENÇO *et al.*, 2006, p. 562

#### 4.6.2 Tratamento das lesões orais

O tratamento sistêmico pode resultar na melhoria das lesões orais, exceto quando os próprios medicamentos são a causa do surgimento de lesões. Os paciente podem fazer uso de medicamentos tópicos corticosteróides como o propionato de clobetasol e pomada de tacrolimus (MAYS *et al.*, 2012) . O propionato de clobetasol é um corticosteróide tópico de alta potência. O tacrolimus é inibidor da calcineurina, cujos efeitos imunomoduladores impedem a ativação dos linfócitos T e a produção de citocinas (RIBEIRO *et al.*, 2008).

#### 4.7 Tratamento

O tratamento medicamentoso dependerá do órgão afetado pela doença, portanto, é individual para cada paciente. Existem medicações que são administradas continuamente, independentes do sitio afetado. Difosfato de cloroquina 4 mg/kg/dia e Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia são indicados com a finalidade de reduzir a atividade da doença. O uso de corticóides vai depender da gravidade da doença e possui muitos efeitos colaterais, por isso, quando possível deve haver uma redução da dose do medicamento (CARVALHO *et al.*, 2014).

Segundo Carvalho *et al.*, (2014), os medicamentos utilizados para o tratamento de LES incluem :

- Esteróides: são potentes imunossupressores. Induz citocinas antiinflamatórias (IL-10, IL-1RA e anexina-1); diminui a produção das moléculas de adesão e citocinas inflamatória (IL-2, IL-6, TNF); inibi o processamento de antígenos por monócitos para apresentação a linfócitos; inibem a ciclooxigenase 2 ( COX 2) e induz a síntese do óxido nítrico.
- Drogas antiinflamatórias não esteróides: analgésicas, antipiréticas, e propriedades antiinflamatórias. Inibem a ciclooxigenase tipo 1 e 2. Usados para febre, serositis, e artrite.
- Hidroxicloroquina: propriedades Immunomodulativas sem imunossupressão. Aumenta pH lisosomal e interfere com o processamento do antígeno e, possivelmente, a modulação da resposta imune mediada pela receptor toll-like 9. Usado para a artrite, erupções cutâneas, e fadiga. Pode ter um papel útil na nefrite, tem propriedades antitrombóticas e reduz as concentrações de colesterol.



- Ciclofosfamida: previne a divisão de células por ligação cruzada do DNA e suprime a síntese de DNA. Protocolo Euro-lupus recomenda seis pulsos de intravenosa ciclofosfamida a uma dose de 500 mg a cada duas semanas. É usado para nefrite lúpica.
- Azatioprina: uma opção como uma terapia de indução para pacientes com nefrite lúpica que estão muito preocupados com a risco de infertilidade associada a ciclofosfamida. Análogo de purina que suprime a síntese de DNA por inibição a síntese de ácidos xantílico e adenílico.
- Metotrexato: o metotrexato inibe as enzimas dependentes do folato, a inibição da diidrotolato redutase é responsável pela diminuição da proliferação celular. MTX é utilizado nas manifestações articulares e cutâneas da doença e pode ter efeitos poupadores de corticóides.
- Ciclosporina: inibe a produção de interleucina 2, os linfócitos durante a fase G0 ou fase G1 do ciclo celular e inibe a liberação desencadeada por antígeno de linfocinas das células T ativadas. Usado no LES grave ou moderado e como um droga poupadores de esteróides.
- Micofenolato de mofetil: inibe monofosfato desidrogenase e bloqueia a síntese de nucleótidos de guanosina e a proliferação de células T e B. Usado para indução e terapia de manutenção em nefrite lúpica e lúpus eritematoso sistêmico grave ou moderado.
- Tacrolimus: inibidor da calcineurina é eficaz no tratamento de lúpus nefrite e lúpus cutâneo.
- Leflunomida: tem efeitos imunossupressores e antivirais.
- Imunoglobulina intravenosa: consiste de anticorpos policlonais naturais, possui imunoglobulinas do plasma humano que contém, principalmente, IgG. Atua na modulação da função dos receptores FC, supressão da síntese de anticorpos, inibição direta de citocinas por meio de anticorpos anticitocinas naturais, inibição das células T e inibição da ligação e da ativação do componente complemento. Existem contra-indicações e limitações para uso de drogas imunossupressoras, como gravidez ou infecções concomitantes.

Cada vez mais, pacientes com LES não respondem a drogas imunossupressoras convencionais, então, são consideradas terapias biológicas específicas tendo como alvos:

citocinas e linfócitos B e T. O Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) dirigido contra o antígeno CD20, expresso somente em células pré-B, que provoca a diminuição de células B. O Rituximabe foi testado em pacientes com LES moderado ou grave e foram observados efeitos benéficos. Geralmente o Rituximabe é usado quando os medicamentos convencionais não são eficazes ou para diminuir o uso de corticosteróides (LISNEVSKAIA *et al.*, 2014).

## 5 DISCUSSÃO

O LES é multifatorial e os mecanismos da doença não foram totalmente elucidados. Sabe-se que tem uma forte influência dos fatores genéticos, ambientais e hormonais e que vão gerar a perda do controle imunorregulatório. Com a progressão da doença, há envolvimento de múltiplos órgãos, mas existem poucos estudos sobre as manifestações orais.

Alguns autores relatam que a prevalência das lesões orais é baixa e não significativas (LOURENÇO *et al.*, 2005; LÓPEZ-LABADY *et al.*, 2007). Outros autores mostraram em seu estudo que a prevalência das lesões orais foi superior a 50%, e, reforçam a importância do estudo das manifestações orais neste grupo de pacientes (ÁNGEL *et al.*, 2010; MAYS *et al.*, 2012). Essa diferença pode ser devido a diversos fatores tais como: 1) as lesões serem assintomáticas; 2) é possível que em decorrência da exuberância das lesões cutâneas, e pelo fato de serem mais fáceis de visualizar, os médicos e os pacientes negligenciam as lesões orais; 3) dificuldade de acesso dos pacientes a Serviços de atendimento odontológico.

Os locais de maior frequência das lesões orais no estudo de Ángel *et al.*, (2010) foram lábio, língua e palato, respectivamente. No estudo de Lourenço *et al.*, (2005), os locais de maior ocorrência foram mucosa jugal, palato, lábio inferior e língua. Esta diferença de locais podem estar associadas a fotossensibilidade no caso de lesões extra-orais. O comprometimento labial no estudo de Ángel *et al.* (2010), tem como especulação a maior exposição ao sol em um país tropical.

Existe uma relação entre tempo de diagnóstico e prevalência das lesões orais. Estudos mostraram que a prevalência das lesões bucais eram maiores em pacientes com menos de 2 anos de diagnóstico. Provavelmente os imunossupressores diminuem a ocorrência de alterações bucais, e também as lesões orais estão diretamente relacionadas com a atividade de doença (LÓPEZ-LABADY *et al.*, 2007). Quando o paciente é medicado e a doença está controlada, as manifestações das lesões orais diminuem (KHATIBI *et al.*, 2012; MAYS *et al.*, 2012). Por outro lado, alguns autores relacionam o uso de medicamentos com as manifestações orais, pois, podem estar relacionadas ao efeito colateral de doses elevadas de corticosteróides. Os pacientes com maior uso de corticóides estão na fase ativa da doença, portanto, apresentam mais lesões orais (KHATIBI *et al.*, 2012).

As lesões orais podem aparecer em pacientes com lesões cutâneas severas, pois, parecem ter o mesmo mecanismo molecular envolvidos, como descrito na etiopatogenia das lesões de pele relacionadas as lesões orais. Portanto, as lesões orais têm alta prevalência em

pacientes com atividade de LEC. É importante para o diagnóstico da doença e também que a biópsia da lesão oral seja realizada, evitando cicatrizes na pele (NICO *et al.*, 2011).

Alguns estudos mostraram que com a melhoria da qualidade da higiene oral ocorre redução da prevalência das lesões, uma vez que há probabilidade de haver infecção secundária e deterioração dos sinais clínicos de lesões eritematosas e ulcerativas em pacientes com má higiene (KHATIBI *et al.*, 2012). É importante considerar outras hipóteses de diagnóstico tais como, líquen plano, leucoplasia, carcinoma de células escamosas, por isso, uma avaliação histopatológica e imunofluorescência direta são obrigatórios (LOURENÇO *et al.*, 2005). Ressalta-se ainda que devido aos regimes prolongados de imunossupressão a que estes pacientes são submetidos, o risco para neoplasias malignas de cavidade bucal é aumentado (GASSEN *et al.*, 2005; INGVAR *et al.*, 2009), principalmente o carcinoma de células escamosas cuja manifestação clínica pode ser muito semelhante às lesões associadas ao LES (LOURENÇO *et al.*, 2005; MAYS *et al.*, 2012). Desta forma é muito importante o acompanhamento de pacientes com LES por equipe odontológica.

## 6 CONCLUSÃO

As manifestações orais podem ser o primeiro sinal indicativo do LES. Pacientes com LES devem realizar um exame oral completo, pois as lesões podem surgir em qualquer sítio da cavidade oral, independente do grau de comprometimento sistêmico.

## REFERÊNCIAS

- 1- ALBILIA, Jonathan B.; CLOKIE, Cameron M. L.; SÁNDOR, George K. B. Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Dentist. **Journal of the Canadian Dental Association**, v.73, n. 9, p. 223-228, november 2007.
- 2- ALMEIDA, Eduardo Finazzi; TEIXEIRA, João Marco Braga; CARDOSO, Maria Zilda. Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura. **Revista Ciências em Saúde**, Itajubá, v.2, n 3, julho de 2012.
- 3- ALMEIDA, Vanessa Galvão Vasconcelos; MELO, Gabriela Matias de Sobral; LIMA, Georgina Agnelo. Queilite Angular: Sinais, Sintomas e Tratamento. **International Journal Of Dentistr**, Recife, v. 6, n. 2, p. 55-57, abr./jun. 2007.
- 4- ÁNGEL, Nathaly *et al.* Manifestaciones bucales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistêmico. **Revista Colombiana de Reumatologia**, Medellín, v.17, n. 1, p. 13-21, marzo 2010.
- 5- ARBUCKLE, Melissa R. *et al.* Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. **The New England and Journal of Medicine**, Oklahoma, v. 349, p. 1526-1533, october 2003.
- 6- BORBA, Eduardo Ferreira *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 196-207, julho/agosto 2008.
- 7- BRENNAN, Michel T. *et al.* Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. **The Dental Clinics of Noth America**, Charlotte, v.49, p.127-141, january 2005.
- 8- CARVALHO, M. A. *et al.* **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento**. 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2014. 725p.
- 9- CHIEWCHENGCHOL, Direkrit *et al.* Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. **Pediatric Rheumatology**, Liverpool v.13, n. 1, january 2015.
- 10- CHI, Angela C. *et al.* Oral Manifestations of Systemic Disease. **American Family Physician**, South Carolina, v. 82, n. 11, p. 381-1388, december 2010.
- 11- D'CRUZ, David P.; KHAMSHTA, Munther A.; HUGHES, Graham R V. Systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, London, v. 369, p. 587-596, february 2007.
- 12- DORIA, A. *et al.* Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. **SAGE Journals**, Padova, v.14, n. 9, p. 683-686, 2005.
- 13- FERNANDES, E. G. C.; SALVIOLI, C.; SILVA, C. A. A. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. **Sage Journals**. São Paulo, v. 16, n.9, p.713-719, september 2007.
- 14- FERNANDES, Juliana Dumêt *et al.* Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary

glands alterations. **Journal of Cutaneous Pathology**, São Paulo, v. 37, p. 432-438, may 2009.

15- GARRIGA, G. Espinosa; SEGURA, R. Cervera; FRANCO, J. Font. Lupus eritematoso sistêmico. **Medicine**, Barcelona, v. 9, n. 30, p. 1942-1952, 2005.

16- GASSEN, Humberto Thamazi; SILVA, Soulete Oliveira; MORAES, Silvana Ghem. Carcinoma Epidermóide da cavidade bucal. **Revista Medica HSVP**, Passo Fundo, v. 17, n. 36, p. 35-38, junho 2005.

17- GIL, A.C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008. 220p.

18- GOH, Y. P.; NAIDOO, P.; NGIAN, G. S. Imaging of systemic lupus erythematosus. Part I: CNS, cardiovascular, and thoracic manifestations. **The Royal College of Radiologists**, v. 68, p. 181-191, february 2013.

19- GOH, Y. P.; NAIDOO, P.; NGIAN, G. S. Imaging of systemic lupus erythematosus. Part II: Gastrointestinal, renal, and musculoskeletal manifestations. **The Royal College of Radiologists**, v. 68, p. 192-202, february 2013.

20- HOCHBERG, MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.40, n.9, p.1725, 1997.

21- HUNNANGKUL, Saowalak *et al.* Familial Clustering of Non-Nuclear Autoantibodies and C3 and C4 Complement Components in Systemic Lupus Erythematosus. **American College of Rheumatology**, London, v. 58, n.4, p. 1116-1124, april 2008.

22- INGVAR, Asa *et al.* Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.25, p.2764-2771, september 2009.

23- JÚNIOR, Antônio Augusto Umbelino *et al.* Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 6, p. 479-486, dezembro 2010.

24- KHATIBE, Mandana *et al.* The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lúpus erythematosus. **Sage Journals**, Minas Gerais, v. 21, n. 12, p. 1312-1315, august 2012.

25- KOMINSKY, Samuel *et al.* O papel do vírus Epstein Barr na etiopatogenia do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Paraense de Medicina**, Paraná, v. 20, n 1, p. 53-55, janeiro/março 2006.

26- LISNEVSKAIA, Larissa; MURPHY, Grainne; ISENBERG, David. Systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, Oshawa, v.384, p. 1878-1888, november 2014.

27- LÓPEZ-LABADY, Jeaneth *et al.* Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. **Journal Oral Pathology Medicini**, Caracas, v. 36, n. 9, p. 524-527, october 2007.

- 28- LOURENÇO, Silvia Vanessa *et al.* Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturation. **Journal of Cutaneous Pathology**, São Paulo, v. 33, p. 657-662, september 2005.
- 29- LOURENÇO, Silvia Vanessa *et al.* Lupus erythematosus: Clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. **Journal of Cutaneous Pathology**, São Paulo, v. 34, p. 558-564, september 2006.
- 30- MARQUES, Elisa. R. M. C. *et al.* Oral lesions in lúpus erythematosus-cytokines profile of inflammatory infiltrate. **Journal Of Cutaneous Pathology**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 339-445, august 2009.
- 31- MAYS, Jacqueline W.; SARMADI, Mojgan; MOUTSOPOULOS, Niki M. Oral manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinica Management. **The journal of evidence-based dental practice**, Bethesda, v. 12, n. 3, p. 265-282, september 2012.
- 32- MICELI, Vívian *et al.* Associação entre a doença periodontal e o lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Ciências Médicas Biológicas**, v. 4, n. 2, p. 150- 157, maio/ agosto 2005.
- 33- MOK, C.C.; LAU, C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Journal of Clinical Pathology**, Hong Kong, v. 56, p. 481-490, february 2003.
- 34- MOTA, Licia Maria Henrique *et al.* Drug-Induced Lupus – From Basic to Spplied Immunology. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Brasília, v. 47, n. 6, p. 431-437, novembro/dezembro 2007.
- 35- MOURA FILHO, Jucélio Pereira *et al.* Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n 1, p. 118-125, janeiro/ fevereiro 2014.
- 36- NELSON, P. *et al.* Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. **SAGE Journals**, v. 23, p. 596-605, may 2014.
- 37- NEVILLE, B. W. *et al.* **Patologia Oral e Maxilifacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 706-798p.
- 38- NICO, Marcello Menta S.; ROMITI, Ricardo; LOURENÇO, Silva V. Oral Lesions in Four Cases of Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. **Acta Dermato-Venereologica**, São Paulo, v. 91, n. 4, p. 436-439, january 2011.
- 39- O'NEILL, Sean; CEVERA, Richerd. Systemic lupus erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Barcelona,v. 24, p. 841-845, december 2010.
- 40- PRETEL, M.; MARQUÈS, L.; ESPAÑA, A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, Pamplona, v. 105, n. 1, p. 18-30, noviembre 2014.
- 41- RAHMAN, Anisur; ISENBERG, David A. Mechanisms of Disease: Systemic Lupus Erythematosus. **The New Englend and Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 358, p. 929-939, february 2008.



- 42- REGEZI, J. A; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal: correlações clinicopatológicas**. 3. ed. Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan, 2000. 475p.
- 43- RIBEIRO, Luiza Helena *et al.* Atualizações no tratamento do lúpus cutâneo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 283-290, setembro/outubro 2008.
- 44- ROONEY, JOAN. Systemic lupus erythematosus. **Nursing**. v.35, n 11, p. 54-62, novembro 2005.
- 45- SALES, Lígia de Araújo Ramos *et al.* Relationship between periodontal disease and systemic lupus erythematosus. **Revista Gaúcha de Odontologia**, Porto Alegre, v. 56, n. 2, p. 189, abril/junho 2008.
- 46- SALGADO, Alberto de Zubiria; HERRERA-DIAZ, Catalina. Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. **Hindawi Publishing Corporation**, Colombia, v. 2012, p. 1-21, november 2012.
- 47- SILVA, J. de Azevedo *et al.* Systemic Lupus Erythematosus: Old and New susceptibility Genes *versus* Clinical Manifestations. **Bentham Science Publishers**, Recife, v. 15, n. 1, p. 52-65, february. 2014.
- 48- SOMERS, Emily C. *et al.* Type I Interferons Are Associated with Subclinical Markers of Cardiovascular Disease in a Cohort of Systemic Lupus Erythematosus Patients. **PLoS ONE**, Michigan, v.7, n. 5, may 2012.
- 49- TSOKOS, Georg C. Mechanisms of Disease: Systemic Lupus Erythematosus. **The New England and Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 365, p. 2110-2121, december 2011.
- 50- ZAMORANO, Maria Angeles Aguirre; PEDRERA, Rosario López; LOZANO, Maria Jose Cuadrado. Lupus inducido por fármacos. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 135, n. 3, p. 124-129, julio 2010.