

Medicamentos utilizados no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico e suas repercussões orais

Medicines used in the treatment of systemic lupus erythematosus and its oral repercussions

Medicamentos utilizados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y sus repercusiones orales

Recebido: 16/03/2022 | revisado: 22/03/2022 | aceito: 26/03/2022 | publicado: 02/04/2022

Pedro Henrique Guerim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1163-9451>
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil
E-mail: phguerim@gmail.com

Patricia Kolling Marquezan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-6039>
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil
E-mail: patimarquezan@hotmail.com

Daniela Bitencourt Rosa Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-9801>
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil
E-mail: dbitencourtrosaleal@gmail.com

Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica crônica de etiologia complexa. Dentre as características sistêmicas estão: eritema em forma de borboleta sobre o nariz e as bochechas, perda de cabelo, fadiga excessiva, dores nas articulações. Na cavidade oral também há manifestações e lesões na mucosa além da possibilidade de desenvolvimento da síndrome de ardência bucal, hipossalivação, xerostomia, disfunções temporomandibulares (DTMs), gengivite descamativa, doença periodontal (DP) e disgeusia. A necessidade do uso de fármacos para amenizar os sintomas da doença é algo inerente a grande parte dos pacientes, e sua utilização pode culminar em efeitos orais. O presente estudo buscou relacionar a influência dos medicamentos utilizados e as alterações bucais dos pacientes com LES por meio de uma revisão integrativa de literatura. Foi realizada uma busca na literatura por um único pesquisador no período de novembro de 2021 a fevereiro de 2022; nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os termos inglesa: *lúpus eritematoso sistêmico, tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, alterações bucais do lúpus eritematoso sistêmico, medicamentos utilizados no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico adaptados para cada base de dados*. Observou-se grande diversidade nas repercussões orais provenientes dos medicamentos utilizados e a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença.

Palavras-chave: Doença crônica; Lúpus eritematoso sistêmico; Manifestações bucais; Fármaco.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystem disease of complex etiology. Among the systemic features are: butterfly-shaped erythema over the nose and cheeks, hair loss, excessive fatigue and joint pain. In the oral cavity there are also manifestations and lesions in the mucosa, in addition to the possibility of developing burning mouth syndrome, hyposalivation, xerostomia, temporomandibular disorders (TMDs), desquamative gingivitis, periodontal disease (PD) and dysgeusia. The need to use drugs to alleviate the symptoms of the disease is inherent to most patients, and their use can lead to oral effects. The present study sought to relate the influence of the drugs used and the oral alterations of patients with SLE through an integrative literature review. For this, a literature search was carried out by a single researcher from November 2021 to February 2022; in PubMed, SciELO and Google Scholar databases, using the English terms: *systemic lupus erythematosus, treatment of systemic lupus erythematosus, oral alterations of systemic lupus erythematosus, drugs used in the treatment of systemic lupus erythematosus adapted for each database*. There was great diversity in the oral repercussions from the drugs used and the need to develop new drugs for the treatment of the disease.

Keywords: Chronic disease; Systemic lupus erythematosus; Oral manifestations; Drug.

Resumen

El lúpus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica crónica de etiología compleja. Entre las características sistémicas están: eritema en forma de mariposa sobre la nariz y las mejillas, pérdida de cabello, fatiga

excesiva, dolor en las articulaciones. En la cavidad bucal también existen manifestaciones y lesiones en la mucosa, además de la posibilidad de desarrollar síndrome de boca ardiente, hiposalivación, xerostomía, trastornos temporomandibulares (TTM), gingivitis descamativa, enfermedad periodontal (EP) y disgeusia. La necesidad de utilizar fármacos para paliar los síntomas de la enfermedad es inherente a la mayoría de los pacientes, y su uso puede dar lugar a efectos orales. El presente estudio buscó relacionar la influencia de los fármacos utilizados y las alteraciones orales de pacientes con LES a través de una revisión integrativa de la literatura. Se realizó una búsqueda bibliográfica por un solo investigador desde noviembre de 2021 hasta febrero de 2022; en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, utilizando los términos en inglés: *systemic lupus erythematosus*, *treatment of systemic lupus erythematosus*, *oral alters of systemic lupus erythematosus*, *fármacos utilizados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico* adaptados para cada base de datos. Hubo gran diversidad en las repercusiones orales de los fármacos utilizados y la necesidad de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad crónica; Lupus eritematoso sistémico; Manifestaciones orales; Droga.

1. Introdução

Por volta de 400 a.C., Hipócrates descreveu o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) como uma doença que produzia lesões erosivas na pele, principalmente na face, sendo denominada *Herpes Esthimeans*. O médico francês Pierre Lazenave ao observar como as bochechas e narizes de alguns pacientes são cobertos por lesões cutâneas vermelhas, semelhantes a mordidas de lobo, usou a palavra latina *Lúpus*, que significa lobo, para se referir a esta doença. Em 1895, o médico canadense William Osler descreveu as características do envolvimento de vários tecidos do corpo e atrelou à doença o nome de "sistêmica" (Reis et al., 2020).

O LES é uma doença de natureza autoimune, crônica, multissistêmica (Sandri et al., 2019), caracterizada pela formação de autoanticorpos e deposição de imunocomplexos, o que ocasiona inflamação em tecidos e órgãos (Amorin, 2016). É uma patologia rara e de etiologia não totalmente compreendida, intimamente ligada a uma herança genética, com maior prevalência nas populações hispânicas, afrodescendentes e asiáticas e fatores exógenos, como ambientais, a luz UV, infecções virais e medicamentos que podem levar ao aparecimento da doença (Sandri et al., 2019).

Os sintomas mais comuns da doença são: artralgia, artrite, erupções cutâneas, alopecia, úlceras orais, serosites, podendo acometer rins com o desenvolvimento de nefrite lúpica, uma das manifestações mais importantes do LES que causa morbi-mortalidade (Santos et al., 2020). Além de comorbidades sistêmicas, estudos afirmam que as lesões orais são manifestações comuns de pacientes com LES. Constata-se que pacientes acometidos pela doença precisam de cuidados bucais especiais, principalmente porque são mais suscetíveis a infecções, como síndrome de ardência bucal, hipossalivação, xerostomia, disfunções temporomandibulares (DTMs), gengivite descamativa, doença periodontal (DP) e disgeusia (Sandri et al., 2019).

A terapêutica do LES é complexa e depende dos órgãos e sistemas afetados, bem como da severidade da doença. O tratamento medicamentoso é feito de acordo com o quadro clínico de cada paciente. De modo geral, os fármacos utilizados podem ser divididos em dois grupos: o primeiro inclui corticoides, antimaláricos e imunossupressores e o segundo grupo abrange agentes biológicos (Becker et al., 2018).

Tendo em vista a expressiva quantidade de medicamentos utilizados para o tratamento da patologia e as possíveis repercussões orais decorrentes destes, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão integrativa de literatura buscando relacionar os fármacos utilizados e as alterações bucais dos pacientes com LES.

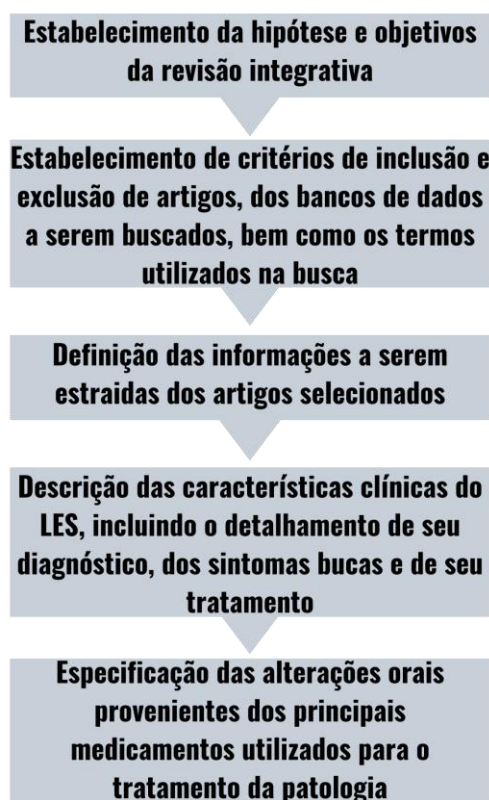
2. Metodologia

Segundo Fonseca (2002), o início de qualquer trabalho científico se dá por meio de uma pesquisa bibliográfica, a qual permite que os pesquisadores vejam o que já foi estudado sobre o tema. Em decorrência da complexidade e quantidade de informações produzidas na área da saúde, o desenvolvimento de mecanismos capazes de delimitar etapas metodológicas mais

concisas tornou-se algo imprescindível. Dessa forma, a revisão integrativa emerge como uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (Souza et al., 2010).

No que tange a presente revisão integrativa, seguiu-se as seguintes etapas (Figura 1):

Figura 1: Fluxograma das etapas da revisão.



Fonte: Autores (2022).

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: Quais são as repercussões orais provenientes dos principais medicamentos utilizados para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico? Há semelhança com os sintomas bucais da patologia?

O levantamento de artigos pertinentes ao questionamento foi buscado, por um único pesquisador no período de novembro de 2021 a fevereiro de 2022, nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes termos e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: *lúpus eritematoso sistêmico*, *tratamento do lúpus eritematoso sistêmico*, *alterações bucais do lúpus eritematoso sistêmico*, *medicamentos utilizados no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico*, adaptados para cada base de dados. Além das principais bases de dados utilizadas na pesquisa, foi realizado uma análise minuciosa da bula comercial dos principais medicamentos descritos, buscando sua indicação e possíveis efeitos adversos na cavidade oral.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; artigos disponíveis na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados. Foram excluídos estudos que fugiam da temática do presente trabalho. Não houve restrição temporal na busca dos artigos.

A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi feita de forma descritiva, possibilitando ao leitor a

avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada na prática clínica.

3. Discussão

3.1 Etiologia e Epidemiologia do LES

Embora afete indivíduos de qualquer idade, etnia ou sexo, o Lúpus apresenta-se mais comumente em mulheres, em seu período de idade fértil, descendentes de africanos, hispânicos, chineses e asiáticos (Becker et al., 2018). Entretanto, segundo uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos, houve uma variação mundial, sendo a maior incidência relatada na América do Norte (23.2/100.000 pessoas-ano, IC 95% 22.0-22.4) e menor na África (0.3/100.000 pessoas-ano) e Ucrânia (0.3/100.000 pessoas-ano, IC 95% 0.0-1.5) (Rees et al., 2017).

A etiologia da doença ainda é desconhecida, porém existem alguns fatores que possuem ligação com o desenvolvimento e manutenção do lúpus, entre eles, fatores genéticos, ambientais e hormonais (Tratamento, 2003). Dentre os fatores genéticos, destaca-se os genes localizados no cromossomo 1, como o PTPN22 e C1Q, e no intervalo de ligação 1q23 que codifica os receptores Fcy (receptores para IgG) que contribuem para uma incompleta *clearance* de imunocomplexos (ICs) (Becker et al., 2018). Em relação aos fatores ambientais, a exposição à luz ultravioleta, alguns tipos de medicações como o antiarrítmico procainamida e o anti-hipertensivo hidralazina (Rocha et al., 2017), a exposição à sílica (Parks et al., 2002; Parks et al., 2003; Parks et al., 2017), uso do tabaco (Costenbader et al., 2004), o uso de álcool (Wang et al., 2002) e infecções pelo vírus Epstein-Barr são descritos como cruciais para o desenvolvimento do LES.

No que tange os fatores hormonais, os hormônios femininos e, em particular, o estrogênio, desencadeiam um excesso imune semelhante ao da doença. Isso explica o predomínio da doença em mulheres e a piora durante a gravidez, ao tomar contraceptivos hormonais à base de estrogênio ou durante a terapia de reposição hormonal após a menopausa (Rafaelly et al., 2002).

3.2. Patofisiologia e aspectos clínicos gerais do LES

A patofisiologia do LES é complexa e multifatorial (Sandri et al., 2019), o início e avanço da autoimunidade incluem os seguintes fatores: quebra da tolerância imune e geração de linfócitos B e T efetores específicos de autoantígenos e a subsequente produção de autoanticorpos, defeitos na morte celular e ou na *clearance* de material apoptótico e continuada geração de autoantígenos; inflamação tecidual e deficiências na regulação imune combinada com mecanismos que propagam a cronicidade da doença (Becker et al., 2018).

Na maioria dos casos, o lúpus está associado a grande produção de diversos anticorpos diferenciados. As imunoglobulinas antinucleares (ANA) estão envolvidas na patogênese da doença, entretanto não caracterizam-se como a única, existindo uma vasta variedade de anticorpos circulantes no sangue que reagem com alguns componentes do soro ou das membranas celulares (Rees, 2017), como dsDNA, Sm, RNP, RO, La, dentre outros (Tratamento, 2003).

Portadores de LES manifestam vários sintomas, variando o grau e tempo da doença. O principal indício da doença é a sensibilidade à luz ultravioleta, eritema em forma de borboleta sobre o nariz e as bochechas, perda de cabelo, fadiga excessiva, dores nas articulações, lesões vasculares e do sistema nervoso central podem causar convulsões, depressão, psicoses, embolia pulmonar e cefaleia. Os efeitos sistêmicos, mialgia, mal-estar e perda de peso aparecem na maior parte dos pacientes com LES, além desses, a febre também pode aparecer, porém é rara e grave quando presente (Rees et al., 2017).

Do ponto de vista clínico, o LES é uma doença imprevisível alternando períodos de exacerbação, onde há o aumento na atividade da doença e a necessidade de intensificação da terapia, e remissão na qual os pacientes apresentam poucos ou nenhum sintoma clínico, normalização de resultados laboratoriais e mínima manutenção da terapia (Pires et al., 2017).

3.3 Manifestações bucais

As manifestações orais são comuns e o cirurgião-dentista frequentemente é o primeiro profissional da saúde a diagnosticar tais achados. Dentre elas estão: síndrome de ardência bucal, hipossalivação, xerostomia, disfunções temporomandibulares (DTMs), gengivite descamativa, doença periodontal (DP) e disgeusia (Amorin et al., 2016), com as lesões ulcerosas e eritematosas acometendo a língua, mucosa jugal, lábios e palato (Milano et al., 2010; Patrocínio et al., 2019).

De acordo com o SB Brasil (2010), na faixa etária de 35-44 anos, a prevalência de sangramento gengival, cálculo, bolsa periodontais rasa e profunda, foi 1.9%, 28.6%, 15.2% e 4.2%, respectivamente; baseando-se no Índice Periodontal Comunitário (CPI), resultados similares em pacientes com LES (PNSB, 2012). Em relação às condições periodontais dos pacientes, as DP parecem se desenvolver mais cedo em indivíduos com LES, embora a relação entre doença periodontal e LES não esteja totalmente estabelecida (Hussain et al., 2022). Há aspectos do LES que podem favorecer o desenvolvimento da doença periodontal, como a hiperatividade de linfócitos B, elevada produção de anticorpos IgG, a existência de influências genéticas, ambientais, hormonais e imunológicas (Amorin et al., 2016).

3.4 Diagnóstico

Para realização do diagnóstico da patologia, são considerados os dados clínicos e laboratoriais, baseados nos critérios da “American College of Rheumatology” (ACR). O ACR estabelece onze critérios para o reconhecimento do LES, sendo necessário apenas quatro para o paciente ser considerado doente (Santos et al., 2020; Souza et al., 2010) Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de classificação estabelecidos pelo American College of Rheumatology.

Critério	Especificação
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
2. Lesão discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
4. Úlcera oral	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo dois ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame
6. Serotite	A) pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou B) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico
7. Alteração renal	A) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou B) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8. Alteração neurológica	A) convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); ou B) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos).
9. Alterações hematológicas	A) anemia hemolítica com reticulocitose; ou B) leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou C) linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais

	ocasiões; ou D) trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
10. Alterações imunológicas	A) presença de anti-DNA nativo; ou B) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolípidios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN)	Título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Fonte: American College of Rheumatology (Adaptado)

A análise clínica e laboratorial [exames para detecção de imunoglobulinas como FAN (fator antinúcleo ou anticorpos antinúcleo) e anticorpos anti-Sm e anti-DNA] possibilita um diagnóstico confiável realizado por um reumatologista, uma vez que as características apresentadas podem ser comuns a inúmeras doenças, além de raros casos onde alguns pacientes não apresentam quatro dos onze critérios definidos pelo ACR (Santos et al., 2020).

3.5 Tratamento

O LES não apresenta cura, sendo o tratamento é individualizado e dependente de órgãos e sistemas afetados e da severidade da doença. Dessa forma, vários medicamentos são utilizados na redução dos sintomas, regularização das alterações imunológicas e possíveis efeitos secundários como hipertensão, edema nos membros inferiores, febre e dor (Souza et al., 2010; Sandro et al., 2019).

Os principais medicamentos prescritos são: corticoides (prednisona), imunossuppressores (azatioprina, metotrexato) e antimaláricos (hidroxicloroquina), além de agentes biológicos como rituximabe e belimumabe e o uso de fotoprotetor que devem ser aplicados em doses diárias em todas as áreas expostas à luz solar (Becker et al., 2018).

Além de cuidados em relação à alimentação, álcool e higiene pessoal a fim de evitar infecções (Fonseca, 2002). Para mais, o acompanhamento fisioterápico mostra-se de intensa importância no que tange a manutenção e melhora das funções cardiorrespiratórias e musculares, aumentando a funcionalidade dos pacientes e minimizando os sintomas da condição (Souza et al., 2010).

3.6 Medicamentos utilizados e suas repercussões orais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) possuem ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética por bloqueio da síntese de prostaglandinas mediante a inibição da ciclooxigenase 1 (COX-1) e ciclooxigenase 2 (COX-2), formando subgrupos de AINES seletivos e não seletivos para COX-2 (Rocha et al., 2017). Alguns analgésicos anti-inflamatórios estão associados ao aparecimento de eritemas multiformes e ulcerações orais (Loureiro et al., 2004). No que se refere aos corticóides, responsáveis por suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias e inibir o recrutamento de leucócitos (Becker et al., 2018), associados a imunossuppressores e antimaláricos resultam no aparecimento de infecções oportunistas e quadros como a língua negra pilosa (Loureiro et al., 2004).

Antimaláricos específicos, como a hidroxicloroquina, aumentam o pH lisossomal em células apresentadoras de antígenos, interferindo na fagocitose e causando ruptura na apresentação de autoantígenos, além de alterarem respostas linfocitárias inibindo diversos tipos de citocinas (Becker et al., 2018). A utilização prolongada está associada ao aparecimento de eritema multiforme e lesões musculares com bordas bem delineadas na mucosa oral (Loureiro et al., 2004).

Já os imunossuppressores (agentes antimetabólicos) afetam o metabolismo celular e a resposta imune. Pacientes

imunossuprimidos apresentam, com frequência, alterações bucais relacionadas a infecções oportunistas como a candidíase oral e herpes simples, além de hiperplasia gengival e hiperpigmentação lingual (Pires et al., 2017).

Dentre a vasta gama de drogas utilizadas na terapia da patogênese, estão o micofenolato de mofetila, talidomida, prednisolona, dapsona, hidroxiclороquina e hexacetonida de triancinolona. Ademais, somam-se a estes, imunossuppressores como metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina e tratamentos dirigidos a diferentes tecidos e órgãos (Santos et al., 2020). As principais indicações e repercussões orais dos medicamentos citados estão descritos na Tabela 2, conforme suas respectivas bulas.

Tabela 2. Principais medicamentos utilizados e suas respectivas alterações orais.

Fármaco	Indicação	Alteração bucal
Micofenolato de mofetila (MMF)- imunossupressor da IMPDH	Indicado para profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos, receptores de transplantes renais, cardíacos e hepáticos.	Os efeitos adversos relatados em pacientes de transplante renal, hepático e cardíaco com uso do MMF incluem candidíase oral (>10% dos casos), gengivite, hiperplasia gengival, estomatite e ulcerações na boca (3 a <10%).
Talidomida - imunomodulador	Apontado como terapia de eritema nodoso hansênico (ENH) ou reação tipo II, para o tratamento da úlcera aftóide idiopática em pacientes que convivem com o vírus HIV, da doença enxerto contra hospedeiro (DECH), do lúpus eritematoso, do mieloma múltiplo refratário à quimioterapia, e da síndrome mielodisplásica.	Não há dados e estudos na literatura avaliada que relacionem alterações bucais ao uso do medicamento
Prednisolona- anti-inflamatório e imunossupressor	Recomendado para o tratamento de condições endócrinas; e em esquemas terapêuticos de neoplasias como: distúrbios endócrinos, distúrbios reumáticos, colagenoses, doenças dermatológicas, estados alérgicos, doenças oftalmológicas, doenças respiratórias, distúrbios hematológicos, doenças neoplásicas, estados edematosos, doenças gastrointestinais e neurológicas.	Durante a experiência pós-comercialização, foram observados reações de descoloração da língua, sensibilidade dos dentes, sialorréia e xerostomia, porém sem incidência definida
Dapsona- ação bacteriostática	Apontado para o tratamento de todas as formas de hanseníase e dermatite herpetiforme.	Não há dados e estudos na literatura que relacionem alterações bucais ao uso do medicamento, entretanto, pacientes que desenvolvem a síndrome de hipersensibilidade à dapsona apresentam, em uma baixa frequência, ulcerações orais (Leta et al., 2003).
Hidroxiclороquin a- antimalárico	Indicado para o tratamento de afecções reumáticas e dermatológicas, artrite reumatoide, artrite reumatóide juvenil, LES, lúpus eritematoso discóide, condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar e malária	Não há dados e estudos na literatura avaliada que relacionem alterações bucais ao uso do medicamento
Hexacetonida de triancinolona- antiinflamatório	Utilizado como terapia adjuvante para curto-prazo nos casos de: Sinovite por osteoartrite, bursite aguda e subaguda, epicondilite, osteoartrite pós-traumática, artrite reumatóide, artrite aguda por gota úrica e tenossinovite não específica.	Não há dados e estudos na literatura avaliada que relacionem alterações bucais ao uso do medicamento
Metotrexato - imunossupressor	Recomendado para o tratamento da artrite reumatoide e da psoríase grave em adultos	Entre as reações adversas relacionadas à cavidade oral estão: glossite, gengivite, estomatite e mucosite (>10%).
Ciclofosfamida- quimioterápico e imunossupressor.	determinado como tratamento de tumores malignos sensíveis à sua ação e de doenças do sistema imunológico.	Há relatos isolados de casos de ulceração da mucosa oral e estomatite.
Azatioprina- antimetabólito imunossupressor	Indicado no controle de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, como transplante renal, cardíaco ou hepático. Usado em pacientes com as seguintes patologias: artrite reumatoide severa, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite/ polimiosite; hepatite autoimune crônica ativa, pênfigo vulgar, poliarterite nodosa, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica, idiopática (PTI) refratária crônica.	Não há dados e estudos em sua bula que relacionem alterações bucais ao uso do medicamento. Entretanto, segundo pesquisas, pacientes com o uso de Azatioprina pós transplante renal, apresentam hipertrofia de papilas linguais, lábios ressecados, edema labial, fissuras labiais e linguais, além de hiperplasia gengival medicamentosa (Vivas et al., 2012).

Fonte: Autores (adaptado).

4. Conclusão

Assim, podemos perceber que a repercussão oral de medicamentos usados para LES é diverso, destacando-se ulcerações da mucosa oral, alterações gengivais e estomatite. Assim, segundo os estudos apresentados, os medicamentos que mais apresentaram efeitos colaterais orais foram o Micofenolato de Mofetila, os quais suas repercussões bucais estão descritas em sua bula e Azatioprina, que embora não possua a mesma descrição em seu prospecto, há estudos que relacionam sua utilização com a incidência de várias modificações na cavidade oral.

Frente a esses resultados corrobora-se a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos ou associação entre eles que permitam menores efeitos colaterais e possibilitando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa doença crônica e multissistêmica.

Referências

- Amorim, F. B. (2016). *Estudo epidemiológico das condições bucais de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos no hospital universitário de Brasília - DF*. Dissertação (Mestre em Ciências Médicas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.
- Becker, L. V. Papel do sistema purinérgico no Lúpus Eritematoso Sistêmico: um estudo clínico e de revisão. Tese (Doutor em Bioquímica Toxicológica) - Programa de pós graduação em Ciências Biológicas, 2018. p. 99.
- Costenbader, K. H., Kim, D. J., Peerzada, J., Lockman, S., Nobles-Knight, D., Petri, M., & Karlson, E. W. (2004). Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*, 50(3), 849–857. <https://doi.org/10.1002/art.20049>
- Fonseca, JJS. (2002) *Metodologia da pesquisa científica*. UEC. [Apostila].
- Hussain, S. B., Leira, Y., Zehra, S. A., Botelho, J., Machado, V., Ciurtin, C., D'Aiuto, F., & Orlandi, M. (2022). Periodontitis and Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal research*, 57(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jre.12936>
- Leta, G. C., Esther, M., Almeida, P., Santos, D. (2003) Síndrome de hipersensibilidade à dapsona : revisão sistemática dos critérios diagnósticos criteria. *Hansen. International*. 28(1), 79–84.
- Loureiro, C. C. S., Adde, C., Perez, F. E. G., Penha, S. S. (2004). Adverse effects of topical and systemic medications in the oral mucosa. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 70(1), 106–111. <https://doi.org/10.1590/s0034-72992004000100018>
- Milano, G. T. (2010) *Avaliação clínica e histopatológica de lesões orais em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico*. Relatório Final (Bacharelado em Medicina) - Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Medicina, [S. l.], 2010. p. 68.
- Parks, C. G., Cooper, G. S., Nylander-French, L. A., Sanderson, W. T., Dement, J. M., Cohen, P. L. (2002). Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum*. 46(7):1840–1850.
- Parks, C. G., Cooper, G. S., Nylander-French, L. A., Storm, J. F., & Archer, J. D. (2003). Assessing exposure to crystalline silica from farm work: a population-based study in the Southeastern United States. *Annals of epidemiology*, 13(5), 385–392. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(03\)00007-3](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(03)00007-3).
- Parks, C. G., Santos, A., Barbhuiya, M., Costenbader, K. H. (2017) Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 31(3), 306–320. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.005>
- Patrocínio, V. H., Nascimento, P. P., Oliveira, R. L., Seco, A. J. L., Fonseca, R. C., Gaetti-Jardim, E. C. (2019). Extensa úlcera bucal em paciente com lúpus eritematoso. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190020>.
- Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Ministério da Saúde. (2012). Ouvidoria do SUS 136 Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde Resultados Principais. <https://doi.org/10.3310/hta21210>
- Pires, A. B., Madeira, A. C. A., D'Araújo, K. M., Grossi, L. D., Valadão, A. F., Da Motta, P. G. (2017). Reações adversas na cavidade oral em decorrência do uso de medicamentos. *Salusvita*, 36(1), 157–185.
- Rafaelly, M., Venzo, D. P., Navarros, N. P. (2002). Fatores que predispõem a atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Eletrônica Acervo Médico*. 2(1)1-5
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., Zhang, W. (2017) The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 56(11), 1945–1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- Reis, T. S. (2020). A enfermagem no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico: a modernização da terapia. *Brazilian Journal of Health Review*. 3(3), 6710–6726. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-213>
- Rocha, A. C. N. C. (2017). *Frequência das lesões cutâneas no lúpus eritematoso sistêmico*. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, 2017. <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8015>

Sandri, J. B., Vargas, G. C. De, Araújo, C. I. F., Silva, E. R. D., Mildemberger, T. S., Navarro, S. D., Ribeiro, C. N. D. M. & Ribas, J. C. (2019). Aspectos Gerais Do Lúpus Eritematoso Sistêmico General. *Caderno de Saúde e Desenvolvimento* 5 (8), 51-66.

Santos, I. O. (2020) *Vinte anos de estudos sobre Lúpus Eritematoso: uma abordagem cienciométrica*. Monografia (Licenciatura em Biologia) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás Departamento de Biologia, 43p. <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/824/1/Monografia%20Ivana.pdf>

Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). *Integrative review: what is it? How to do it. Einstein*. 102-106, 1 mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 2 mar. 2022.

Tratamento, P. E., Alta, E. M. (2003). *Lúpus eritematoso sistêmico: sua etiopatologia, patogênese e tratamento em alta*. 2003, 8p. <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/imunohematologia/4-Lupus-eritematoso-sistêmico.pdf>

Vivas, A. P. M. (2012). *Avaliação de manifestações bucais em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático*. Dissertação (Mestre em Odontologia) - Programa de pós graduação em Odontologia, USP 68. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23141/tde-13092012-112810/pt-br.php>

Wang, J., Pan, H. F., Ye, D. Q., Su, H., Li, X. P. (2008). Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatism*.27(12):1557-63.