

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PPG - MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

Lígia de Araújo Ramos Sales

**RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO PERIODONTAL E ATIVIDADE DE
DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Juiz de Fora
2008

LÍGIA DE ARAÚJO RAMOS SALES

**RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO PERIODONTAL E ATIVIDADE DE
DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Dissertação submetida ao PPG - Mestrado em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Juiz de Fora

2008

Sales, Lígia de Araújo Ramos

Relação entre condição periodontal e atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico / Lígia de Araújo Ramos Sales. – 2008.

81 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2008

1. Periodontia. 2. Lúpus eritematoso sistêmico I. Título.

RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO PERIODONTAL E ATIVIDADE DE DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Lígia de Araújo Ramos Sales

Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Aprovada em ____/____/____

Prof. Márcio Eduardo Vieira Falabella
Doutor - UNIGRANRIO

Prof^a. Neuza Maria Souza Picorelli Assis
Doutora - UFJF

Prof. Fernando Monteiro Aarestrup
Doutor - UFJF

Aos meus pais, Márcio e Lurdinha,
e ao meu marido, Fabiano,
dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo;

Ao meu orientador Fernando Monteiro Aarestrup, que há algum tempo me guia nos caminhos da pesquisa;

À Beatriz Julião Vieira, que tem grande importância nessa conquista;

À Silviane Vassalo, pela receptividade e imprescindível ajuda;

Aos professores, amigos e colegas da turma do mestrado;

Aos pacientes participantes desse estudo;

Aos amigos que me incentivam e torcem por mim;

A minha mãe, Lourdes, ao Dario, à Jú e ao Gui, que me apóiam sempre;

Ao meu pai, Márcio, presença e força eternas;

Ao meu marido e companheiro, Fabiano, meu maior incentivador.

RESUMO

As semelhanças nas patogêneses da doença periodontal e do lúpus eritematoso sistêmico (LES) relatadas na literatura conduzem à possibilidade de existir relação entre as duas doenças. O objetivo desse trabalho foi verificar a existência de relação entre condição periodontal e atividade de doença do LES. Foram selecionados 15 adultos portadores de LES no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora para os quais foram determinados o Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI), o nível sérico de proteína-c reativa (PCR) e a condição periodontal. Sete pacientes foram diagnosticados como portadores de periodontite e destes, seis passaram por tratamento periodontal não-cirúrgico. Os valores do SLEDAI variaram entre zero e 11 e os níveis de PCR, entre 0,6 mg/l e 11,2 mg/l. As porcentagens médias de sítios periodontais com sangramento à sondagem e com placa bacteriana visível foram 8,79% (SD \pm 7,48) e 22,70% (SD \pm 26,32) respectivamente. As porcentagens médias de sítios periodontais com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm foram 94,40% (SD \pm 10,87), 5,22% (SD \pm 10,07) e 0,38% (SD \pm 0,92), respectivamente. Quando comparados portadores e não portadores de periodontite, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios do SLEDAI e dos níveis de PCR. Após o tratamento periodontal, houve melhora de todos os parâmetros periodontais analisados. Os valores médios do SLEDAI e dos níveis de PCR anteriores e posteriores ao tratamento periodontal não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Foram encontradas correlações entre as variáveis analisadas, embora essas não tenham sido estatisticamente significativas. Apesar de não serem estatisticamente significativos, os dados do estudo sugerem existir correlação entre condição periodontal e atividade de doença do LES.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Doença periodontal. Periodontia.

ABSTRACT

Because systemic lupus erythematosus (SLE) and periodontal disease share some pathogenetic similarities, a relationship between the two diseases might exist. This work aims to investigate a relationship between periodontal status and SLE disease activity. Fifteen SLE patients from the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, MG, Brazil, had their disease activity index (SLEDAI), serum C-reactive protein (CRP) levels and periodontal status determined. Seven were diagnosed with periodontitis and six of whom underwent non-surgical periodontal treatment. SLEDAI scores ranged from zero to 11, and CRP levels ranged from 0.6mg/l to 11.2mg/l. The mean frequencies of periodontal sites with bleeding on probing and visible bacterial plaque were 8.79% (SD \pm 7.48) and 22.70% (SD \pm 26.32), respectively. The mean frequencies of periodontal sites with probing depths below 4mm, between 4 and 6mm and above 6mm were 94.40% (SD \pm 10.87), 5.22% (SD \pm 10.07) and 0.38% (SD \pm 0.92), respectively. There were no statistically significant differences regarding the mean SLEDAI scores and serum CRP levels when those with periodontitis were compared with those without the periodontal disease. All assessed periodontal parameters improved after periodontal treatment. Mean SLEDAI scores and serum CRP levels before and after periodontal treatment did not show statistically significant differences. There were correlations between the variables analyzed, albeit not statistically significant. Although not statistically significant, data from this study suggest a correlation between periodontal status and SLE disease activity.

Key-words: Systemic lupus erythematosus. Periodontal disease. Periodontics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Esquema 1 - Critérios para diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico	17
Esquema 2 - Descritores do Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico	20
Esquema 3 - Dados reumatológicos dos participantes do estudo: sexo, idade, duração do LES e medicação em uso	45
Gráfico 1 - Valores do SLEDAI obtidos na avaliação inicial dos pacientes portadores de LES (n=15)	52
Gráfico 2 - Valores médios do SLEDAI obtidos dos grupo de portadores (grupo 1; n=7) e de não portadores (grupo 2; n=8) de periodontite	53
Gráfico 3 - Valores médios do SLEDAI obtidos do grupo de portadores de periodontite antes (1) e após (2) o tratamento periodontal	54
Gráfico 4 - Porcentagens médias de sítios periodontais com profundidades menor do que 4 mm (1), entre 4 e 6 mm (2), maior do que 6 mm (3), com sangramento à sondagem (4) e com placa bacteriana visível (5) dos portadores de LES (n=15)	55
Esquema 4 - Condição periodontal encontrada na avaliação inicial	56
Gráfico 5 - Porcentagens médias de sítios com profundidades menores do que 4 mm, entre 4 e 6 mm, maior do que 6 mm, com sangramento à sondagem e com placa bacteriana visível obtidas antes e depois do tratamento periodontal do grupo de portadores de periodontite	57
Gráfico 6 - Níveis séricos iniciais de PCR dos portadores de LES; n=15	58
Gráfico 7 - Valores médios dos níveis de PCR obtidos dos grupos de portadores (grupo 1) e de não portadores (2) de periodontite	59
Gráfico 8 - Valores médios de PCR sérica obtidos do grupo de portadores de periodontite antes (1) e após (2) o tratamento periodontal	60
Esquema 5 - Coeficiente de correlação de Spearman entre SLEDAI e as porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem	61
Esquema 6 - Coeficiente de correlação de Spearman entre PCR e SLEDAI e porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem	62
Esquema 7 - Coeficiente de correlação de Spearman (Coef.) entre os indicadores do SLEDAI as e porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm, com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	- Ácido acetil salicílico
AINES	- Anti-inflamatório não esteróide
ANCA	- Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos
APC	- Célula apresentadora de antígeno
AVC	- Acidente vascular cerebral
BILAG	- British Isles Lupus Assessment Group
C1q	- fator C1q do sistema complemento
C3	- fator 3 do sistema complemento
C4	- fator 4 do sistema complemento
Coef.	- Coeficiente de correlação de Spearman
ECLAM	- European Consensus Lupus Activity Measurement
FAN	- Fator anti-nuclear
FcyR	- Receptor Fc de leucócito para imunoglobulina
GUNA	- Gengivite úlcero-necrosante aguda
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IFN- γ	- Interferon-gama
IL-1	- Interleucina-1
IL-1 β	- Interleucina-1beta
IL-2	- Interleucina-2
IL-4	- Interleucina-4
IL-5	- Interleucina-5
IL-6	- Interleucina-6
IL-8	- Interleucina-8
IL-10	- Interleucina-10
IL-13	- Interleucina-13
IL-18	- Interleucina-18
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ	- Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
MMP	- Metaloproteinase da matriz
MMP-9	- Metaloproteinase-9

PA	- Periodontite do adulto
PCR	- Proteína-c reativa
PGE ₂	- Prostaglandina E ₂
PMN	- Leucócito polimorfonuclear
SIS	- SLE Index Score
SLAM	- Systemic Lupus Activity Measures
SLEDAI	- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Th1	- T helper 1
Th2	- T helper 2
TNF	- Fator de necrose tumoral
TNF- α	- Fator de necrose tumoral – alpha
VDRL	- Venereal Disease Research Laboratory / sorologia para sífilis
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Lúpus eritematoso sistêmico	14
2.1.1 Definição e etiologia	14
2.1.2 Epidemiologia	15
2.1.3 Diagnóstico	15
2.1.4 Manifestações clínicas e laboratoriais	16
2.1.5 Avaliação da atividade de doença do LES	18
2.1.6 Patogênese	21
2.1.7 Terapêutica	23
2.1.8 Manifestações bucais do LES	24
2.1.9 A proteína-c reativa no LES	26
2.1.10 Condições periodontais em portadores de LES e possíveis fatores relacionados	28
2.2 Doença periodontal	31
2.2.1 Definição e diagnóstico	31
2.2.2 Etiologia e patogênese	32
2.2.3 Doença periodontal e marcadores inflamatórios	37
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4 METODOLOGIA	44
4.1 Seleção e descrição da amostra.....	44
4.2 Avaliação clínica e laboratorial do LES.....	44
4.3 Exame e tratamento periodontal	46
4.4 Níveis séricos de PCR pelo método ultrasensível	47
4.5 Análise estatística	47
5 RESULTADOS	49
5.1 Avaliação do SLEDAI	49
5.2 Achados periodontais	49
5.3 Avaliação dos níveis séricos de PCR	50

5.4 Análise de correlações	51
6 DISCUSSÃO	64
7 CONCLUSÕES	70
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

APÊNDICES

Apêndice I - Periodontal disease and systemic lupus erythematosus activity. Submetido à Revista “Lupus”.

Apêndice II – Periodontal disease, systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus: a case report. Submetido à Revista “Journal of Diabetics and its complications”.

Apêndice III - Trabalho apresentado na 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica.

ANEXO - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são infecções caracterizadas por processos destrutivos dos tecidos moles e duros localizados ao redor dos dentes (KINANE e LINDHE, 1997).

Embora as bactérias periodontopatogênicas, principalmente as Gram-negativas, sejam consideradas os fatores etiológicos mais importantes da doença periodontal inflamatória (GREENSTEIN e HART, 2002), uma combinação de diversos fatores incluindo fatores ambientais, doenças adquiridas e predisposição genética, influencia na patogênese, na extensão e na gravidade da doença (EBERSOLE, CAPPELLI e HOLT, 2001; GREENSTEIN e HART, 2002). A destruição tecidual periodontal é mediada pelo sistema imunológico do hospedeiro (SIGUSCH et al., 1998) e, portanto, é relacionada à susceptibilidade desse hospedeiro ao desafio bacteriano (GUSTAFSSON, ASMAN e BERGSTROM, 1997).

A definição de critérios de susceptibilidade às doenças periodontais é uma busca constante da Periodontia moderna, sendo da maior importância uma vez que possibilitaria melhorias na prevenção, no diagnóstico precoce e no tratamento dessas doenças (PEACOCK e CARSON, 1995). É nesse contexto que estudos têm sido realizados com portadores de condições sistêmicas que possivelmente teriam alguma influência na saúde periodontal, como o lúpus eritematoso sistêmico.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de natureza auto-imune (AHSAN, ALI e ALI, 2003), caracterizada pela produção de um grande número de auto-anticorpos e formação de imuno-complexos (CARREÑO et al., 2002; WAIS et al., 2003) e que acomete, mais freqüentemente mulheres da raça negra na segunda e terceira décadas de vida (RHODUS e JOHNSON, 1990; SZTAJNBOK et al., 2001; VOGEL, 1981). A etiologia do LES permanece desconhecida podendo ser associada a fatores hormonais, genéticos, ambientais e imunológicos (GONZALES e COLEMAN, 1999; RHODUS e JOHNSON, 1990). Os sinais e sintomas apresentados variam muito de acordo com a severidade da doença e dos órgãos afetados (MUTLU et al., 1993; SZTAJNBOK et al., 2001). Diante disso, o American College of Rheumatology determinou que para se estabelecer o diagnóstico de LES é necessário que sejam identificados quatro ou mais de onze critérios por ela estabelecidos como eritema malar, lesão cutânea

discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite, proteinúria, alterações neurológicas, citopenia, alterações em testes sorológicos e FAN positivo (HOSCHBERG, 1997).

Para determinar a atividade de doença de LES pode ser empregado o SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - que se baseia na avaliação de aspectos clínicos e laboratoriais apresentados pelo paciente (GRIFFITHS, MOSCA e GORDON, 2005).

A patogênese da doença periodontal e do LES possuem características semelhantes (KOBAYASHI et al., 2003). Como exemplos, podemos citar a hiperatividade de linfócitos B, a elevada produção de anticorpos IgG (KOBAYASHI et al., 2003), a existência de influências genéticas, ambientais, hormonais e imunológicas (GONZALES e COLEMAN, 1999; RHODUS e JOHNSON, 1990), a atuação de radicais livres de oxigênio (AHSAN, ALI e ALI, 2003), o aumento de atividade de metaloproteinases (FABER-ELMANN et al., 2002; KINANE e LINDHE, 1997), a presença de níveis elevados de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (NOVO et al., 1997), produção alterada de citocinas como interleucina 1 (IL-1) (GREENSTEIN e HART, 2002; OFFENBACHER, 1996), fator de necrose tumoral (TNF) (OFFENBACHER, 1996), interleucina-18 (IL-18) (MOSAAD et al., 2003) e níveis séricos elevados de proteína-c reativa (PCR) (BIJL e KALLENBERG, 2004; CAÚLA e FISCHER, 2004; LOOS et al., 2000).

Pouco é descrito na literatura sobre o estado periodontal de portadores de LES e muitos dos dados existentes são bastante contraditórios. Alguns autores relataram acreditar que os portadores de LES são mais susceptíveis à doença periodontal (JAWORSKI, 1985; NAGLER et al., 1999; VOGEL, 1981) ao contrário de outros que afirmaram que os indivíduos com LES não têm maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doença periodontal (MEYER et al., 2000; MUTLU et al., 1993).

As semelhanças na patogênese do LES e da doença periodontal conduzem à possibilidade de a doença periodontal ser uma condição modificadora da evolução clínica do LES e vice-versa. Diante disso e da limitação de informações disponíveis na literatura, o estudo das condições periodontais correlacionado com a atividade de doença do LES faz-se necessário. A presente pesquisa tem como finalidade verificar a possível relação entre condição periodontal e atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

2.1.1 Definição e etiologia

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de natureza auto-imune (AHSAN, ALI e ALI, 2003; WAIS et al., 2003), caracterizada pela produção de um grande número de auto-anticorpos e formação de imunocomplexos que mediam a agressão a vários órgãos e sistemas (CARREÑO et al., 2002; WAIS et al., 2003). O LES não possui cura e sua evolução clínica apresenta exacerbações e remissões, com curso e prognóstico variáveis podendo resultar em dano permanente ou mesmo em morte (CHILDS, 2006; LASH e LUSK, 2004; BENSELER et al., 2005; WAIS et al., 2003). Apesar de não ser ainda definida, a etiologia do LES é reconhecida como multifatorial e tem sido associada a fatores hormonais, infecciosos, genéticos, ambientais e imunológicos (GONZALES e COLEMAN, 1999; JIN et al., 2006; RHODUS e JOHNSON, 1990; ROBSON e WALPORT, 2001).

Como fatores ambientais reconhecidos estão a luz ultravioleta e medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004a). A luz ultravioleta é um potente indutor de apoptose. Devido à exposição diária à luz solar, a apoptose é um evento constante na pele. Os queratinócitos apoptóticos são eliminados rapidamente para evitar que a liberação de constituintes celulares agressores e a sua exposição ao sistema imune. Apesar de não ser completamente compreendido, distúrbios nesse processo podem levar ao acúmulo de células apoptóticas e resultar na formação de autoanticorpos em indivíduos com predisposição genética. Com isso as lesões de pele características do LES podem se desenvolver (BIJL e KALLENBERG, 2006). A sílica, o fumo (MOLOKHIA e MCKEIGUE, 2006) e medicamentos como a hidralazina, a α -metildopa, a clorpromazina são citados como fatores que precipitam o surto da doença (PEREIRA, 2000).

2.1.2 Epidemiologia

Apesar do LES poder afetar indivíduos de ambos os sexos, de qualquer raça e de qualquer idade, as mulheres são mais freqüentemente acometidas do que os homens (BEZERRA et al., 2005; MUTLU et al., 1993; RHODUS e JOHNSON, 1990; ROCHA et al., 2000), principalmente na idade reprodutiva, e os negros mais do que os brancos (PEREIRA, 2000).

Um estudo de Bezerra et al. (2005) caracterizou 164 portadores de LES atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil). Nessa população, havia uma proporção de 20 mulheres para cada homem e um predomínio de brancos e pardos em relação aos negros, embora os autores tenham ressaltado a dificuldade em estabelecer a correta classificação racial no país devido à miscigenação. A idade média dos pacientes foi de $32,9 \pm 9,9$ anos.

Não há muitos dados disponíveis na literatura sobre a incidência do LES. Sabe-se que ela varia entre os grupos étnicos e populacionais, com uma taxa anual 0,4 a 0,6 novos casos em homens brancos, de 3,5 a 4,6 novos casos em mulheres brancas, de 0,7 em homens afro-americanos e de 9,2 novos casos em mulheres afro-americanas para cada 100.000 habitantes (NOSSENT, 2001). Govoni et al. (2006) encontraram em um estudo na Itália, uma prevalência de 57,9 casos de LES para cada 100.000 habitantes e uma incidência de cerca de 2 novos casos da doença ao ano para cada 100.000 habitantes. Sobre a incidência do LES no Brasil, o único estudo disponível é o de Vilar e Sato (2002) que estimou a ocorrência de 8.7 novos casos ao ano para cada 100.000 habitantes.

Os estudos mostram uma grande variabilidade da prevalência e da incidência do LES em diferentes países, o que pode ser associado a diferentes metodologias empregadas pelos pesquisadores, a características étnicas distintas nas populações estudadas ou a fatores ambientais diversos influenciando o aparecimento da doença (DANCHENKO, SATIA e ANTHONY, 2006).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico correto e rápido do LES é extremamente importante para que seja instituído o tratamento adequado e para que se evite os danos causados pela doença aos diversos órgãos e sistemas (TUCKER, 2007).

O diagnóstico do LES deve ser feito pelo conjunto de alterações clínicas e laboratoriais, e não pela presença de apenas um exame ou uma manifestação clínica isoladamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004a; TUCKER, 2007). Qualquer órgão ou qualquer sistema pode ser afetado pelo LES e os sinais e sintomas apresentados por seus portadores variam muito dificultando, algumas vezes, o diagnóstico (MUTLU et al., 1993; SZTAJNBOK et al., 2001). Diante disso, a American College of Rheumatology determinou que para se estabelecer o diagnóstico de LES é necessário que sejam identificados quatro ou mais dos onze critérios listados no esquema 1. Esses critérios incluem características clínicas e laboratoriais (HOSCHBERG, 1997).

2.1.4 Manifestações clínicas e laboratoriais

Os sinais e sintomas clínicos apresentados pelos portadores de LES variam muito de acordo com a severidade da doença e dos órgãos afetados (MUTLU et al., 1993; SZTAJNBOK et al., 2001). Podem ser envolvidos na patogênese do LES, por exemplo, os tecidos articulares, o sistema cardiovascular, os tratos gastrointestinal e genitourinário, os tecidos mucocutâneos, os sistemas neurológico e renal e as serosas (CHILDS, 2006).

Durante a evolução do LES, os pacientes podem ter, dentre outras manifestações, convulsão, distúrbio visual, dor de cabeça lúpica, acidente vascular cerebral, vasculite, artrite, miosite, alopecia, úlceras mucosas, febre, pleurisia e pericardite (BOMBARDIER et al., 1992).

São descritas como principais manifestações encontradas em portadores de LES a artrite, as desordens mucocutâneas (ROCHA et al. 2000) e a fotossensibilidade (BEZERRA et al., 2005). As lesões de pele mais características são as lesões avermelhadas na região malar e no dorso do nariz, denominadas lesões em vespertílio ou asa de borboleta (a distribuição da lesão lembra uma borboleta) e as lesões discóides que são bem delimitadas e mais profundas, deixando área central com hipotrofia e podendo causar alteração da cor da pele (mais clara ou mais escura). Essas lesões cutâneas podem aparecer e freqüentemente piorarem após exposição ao sol. A artrite se manifesta com dor e edema, sendo as articulações das mãos mais freqüentemente acometidas. Geralmente são transitórias e recidivantes e, mais raramente, podem causar

Esquema 1 - Critérios para diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico

1. Eritema malar = lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão cutânea 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 = artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite = pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, ou 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 (>0,5g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. Alteração neurológica: convulsões ou psicose
9. Citopenia: anemia hemolítica ou leucopenia (< 4000/mm ³) ou linfopenia (< 1500/mm ³) ou trombocitopenia (< 100000/mm ³), em duas ou mais ocasiões
10. Testes sorológicos: presença de anticorpo anti-DNA ou anti-Sm ou VDRL falso-positivo ou nível sérico anormal de anticorpo anticardiolipina (IgG ou IgM) ou anticoagulante lúpico
11. FAN positivo

deformidades (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004b).

A avaliação das manifestações laboratoriais são extremamente importantes para o diagnóstico (HOSCHBERG, 1997) e para o acompanhamento do portador de LES (BOMBARDIER et al., 1992).

De acordo com a American College of Rheumatology (HOSCHBERG, 1997), na elaboração de um diagnóstico de LES deve ser observada se há evidência de envolvimento renal indicado por proteinúria, se há anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou trombocitopenia, auto-anticorpos e fator anti-nuclear.

Durante os episódios de exacerbação da doença podem ocorrer redução nos níveis de componentes do complemento, aumento dos níveis de anticorpo anti-DNA, leucopenia, trombocitopenia, proteinúria, hematúria e piúria (BOMBARDIER et al., 1992). Podem ser observados, ainda, outros tipos de autoanticorpos como anti-RNP, anti-SSA (ROCHA et al., 2000), e anti-PCR (SJÖWALL et al., 2004). As reações de fase aguda incluem alterações da velocidade de hemossedimentação (BARNES et al., 2005) e dos níveis de proteína-c reativa (SJÖWALL et al., 2004; WAIS et al., 2003; WILLIAMS Jr. et al., 2005), que são inespecíficas para o diagnóstico ou atividade de doença do LES, indicando, apenas, a presença de processo inflamatório (GOLDIE, 2004; LANZARA et al., 2001).

Dentre as alterações laboratoriais mais encontradas nos portadores de LES são citados a linfopenia, o aumento da VHS, a redução dos níveis de C3 e de C4, presença de anticorpos antinucleossomas e anti-DNA (KOSKENMIES et al., 2008).

2.1.5 Avaliação da atividade de doença do LES

O LES é uma doença que possui evolução variada, com períodos de exacerbações e remissões (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004a). As exacerbações correspondem às fases em que há atividade de doença, que pode ser definida como a condição em que os sinais e sintomas da doença se manifestam. A avaliação da atividade de doença do LES é fundamental para determinar a gravidade da doença e guiar o médico na escolha da terapêutica a ser adotada (BOMBARDIER et al., 1992).

Alguns autores têm investigado os níveis de mediadores inflamatórios e de seus receptores como potenciais indicadores de atividade de doença no LES.

Esses estudos ainda são poucos e não se tem indicação clara do emprego de mediadores inflamatórios para a avaliação da atividade de doença do LES (DAVAS et al., 1999; POLGÁR et al., 2000).

Muitos métodos de avaliar a atividade de doença em pacientes com LES foram publicadas sem que os seus autores se preocupassem em validá-los através da demonstração da sua reprodutibilidade ou da possibilidade de empregá-los em um grande número de centros de tratamento. De diferente forma, outros autores se dedicaram ao desenvolvimento de métodos confiáveis e precisos como o Systemic Lupus Activity Measures (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), SLE Index Score (SIS), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) e o Systemic Lúpus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (ISENBERG, 2007). Os sistemas mais usados para avaliar a atividade de doença do LES são o SLEDAI, o SLAM, o BILAG e o ECLAM (WAIS et al. 2003).

O SLEDAI se baseia na avaliação de aspectos clínicos e laboratoriais apresentados pelo paciente (GRIFFITHS, MOSCA e GORDON, 2005). É um índice de atividade de doença do LES reconhecido como válido, confiável (BOMBARDIER et al., 1992) e de fácil execução (BRUNNER et al., 1999) sendo utilizado em vários estudos (BARNES et al., 2005; HESSELINK, AARDEN e SWAAK, 2003; SJÖWALL et al., 2004). Dentre os dados clínicos analisados estão a ocorrência de convulsão, o distúrbio visual, a dor de cabeça lúpica, o acidente vascular cerebral (AVC), as presenças de artrite, vasculite e miosite. Cada uma dessas manifestações clínicas possui um escore correspondente e seu registro para determinação do SLEDAI é feita se a sua ocorrência se der no dia do exame clínico ou dez dias antes. Os dados laboratoriais avaliados na elaboração do SLEDAI incluem baixa dos níveis de componentes do sistema complemento, trombocitopenia com menos de 100.000 plaquetas/mm³, leucopenia com menos de 3.000 leucócitos/mm³, hematúria e proteinúria dentre outros (BOMBARDIER et al., 1992). Os critérios analisados para elaboração do SLEDAI estão representados de forma completa no esquema 2.

Após as avaliações clínica e laboratorial, o SLEDAI é determinado pela soma dos valores correspondentes a cada parâmetro. Um escore zero corresponde a quadro de LES inativo e um escore diferente de zero corresponde ao LES ativo, sendo a gravidade do quadro maior quanto maior for o SLEDAI (BOMBARDIER et al., 1992).

Esquema 2 - Descritores do Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	
Anota-se o valor correspondente ao descritor se este estiver presente no dia do exame ou dez dias antes	
Valor	Descritores
() 8	Convulsão
() 8	Psicose
() 8	Síndrome cerebral orgânica
() 8	Distúrbio visual
() 8	Desordem do nervo craniano
() 8	Dor de cabeça lúpica
() 8	Acidente vascular cerebral
() 8	Vasculite
() 4	Artrite
() 4	Miosite
() 4	Fragmentos urinários
() 4	Hematúria
() 4	Proteinúria
() 4	Piúria
() 2	Novo exantema
() 2	Alopecia
() 2	Úlceras mucosas
() 2	Pleurisia
() 2	Pericardite
() 2	Baixa de complemento
() 2	Aumento de anticorpo anti-DNA
() 1	Febre
() 1	Trombocitopenia
() 1	Leucopenia

2.1.6 Patogênese

A patogênese do LES é complexa e ainda não completamente compreendida (PEREIRA, 2000). No desencadeamento da doença podem estar envolvidos fatores ambientais, genéticos, hormonais e imunológicos (REGEZI e SCIUBBA, 2000). O LES se caracteriza pela produção de autoanticorpos e formação de imunocomplexos (CARREÑO et al., 2002) que mediam a destruição tecidual que pode ocorrer em qualquer órgão e em qualquer sistema (WAIS et al., 2003).

O desenvolvimento do LES se inicia com a quebra da autotolerância (CHAN, MADAIIO e SHLOMCHIK, 1999) e conseqüente produção de autoanticorpos dirigidos contra componentes intranucleares e da superfície celular e contra proteínas plasmáticas que atuam como antígenos (COOK e BOTTO, 2006). Não se tem certeza sobre o que causa a quebra da autotolerância presente no LES, mas acredita-se que ela possa ser conseqüência de múltiplas anormalidades imunológicas como modificações na estrutura do antígeno, distúrbios no processamento de um antígeno por uma APC e ativação anormal de receptores da célula T (HOFFMAN, 2004). É possível que, com os distúrbios imunológicos, haveria deficiência na fagocitose das células apoptóticas e de seus componentes, considerados potenciais autoantígenos, o que resultaria em uma grande disponibilidade de autoantígenos e conseqüente produção de autoanticorpos (COOK e BOTTO, 2006; JIN et al., 2006; LA FUENTE et al., 2001). Para Bijl e Kallenberg (2006), por exemplo, as lesões de pele características do lúpus ocorreriam devido a distúrbios no processo de eliminação de queratinócitos apoptóticos e acumulação dos mesmos com grande disponibilidade de constituintes celulares atuando como autoantígenos. Nesse processo, a exposição à luz ultravioleta atuaria como fator desencadeante e agravante por estimular a apoptose de queratinócitos.

Na patogênese do LES, estão envolvidas as duas divisões do sistema imune, a celular e a humoral (REGEZI e SCIUBBA, 2000). As células B possuem um papel central na patogênese do LES (CHAN, MADAIIO e SHLOMCHIK, 1999), onde são encontradas em estado de hiperreatividade (HOFFMAN, 2004). Em contato com autoantígenos, essas células produzem grandes quantidade e variedade de autoanticorpos responsáveis por danos teciduais em diversos órgãos e sistemas do organismo (ROBSON e WALPORT, 2001). Além de atuarem na produção de autoanticorpos, os linfócitos B são reconhecidos como as principais células

apresentadoras de antígeno no LES (CHAN, MADAIO e SHLOMCHIK, 1999). Dessa forma, são responsáveis pela ativação e expansão dos linfócitos T que produzem fatores solúveis como as citocinas e estimulam os linfócitos B a produzirem autoanticorpos, recrutam outras células inflamatórias para os sítios doentes e também atuam diretamente na destruição tecidual (HOFFMAN, 2004; SUN et al., 2000). Além dos linfócitos B e T encontrados em grandes quantidades nos tecidos inflamados, mediam a destruição tecidual no LES as células dendríticas, os granulócitos, os macrófagos e as células Natural Killer (CHAN, MADAIO e SHLOMCHIK, 1999).

A ativação da cascata do complemento é comum em pacientes com LES, levando à hipocomplementemia (COOK e BOTTO, 2006; KARIM, 2006) e deposição de componentes do complemento em sítios de injúria tecidual (COOK e BOTTO, 2006). Estudos têm mostrado que os componentes do sistema complemento participam da remoção de células apoptóticas e que uma deficiência do sistema complemento pode aumentar a disponibilidade de autoantígenos oriundos de células apoptóticas (ROBSON e WALPORT, 2001). O sistema complemento atua no desenvolvimento da resposta imune ainda de duas outras formas: levando à inapropriada resposta das células dendríticas, atuantes como células apresentadoras de antígenos, com conseqüente falha na manutenção da tolerância e conduzindo à deficiência na remoção de linfócitos B autorreativos. Além disso, a presença de componentes do complemento no sítio de dano tecidual leva ao desenvolvimento de duas teorias opostas: o papel do complemento de promover a remoção de imunocomplexos poderia ocorrer no sentido de reduzir a injúria tecidual ou a geração de produtos do complemento em sítios de deposição de imunocomplexos poderia levar a mais injúria tecidual (COOK e BOTTO, 2006).

Alguns poucos estudos têm pesquisado a ação de enzimas relacionadas à destruição tecidual no LES. La Fuente et al. (2001) encontraram em portadores de LES aumento da atividade de colagenase, o que para esses autores pode responder pelos danos teciduais vistos nesses indivíduos. Faber-Elmann et al. (2002) verificaram altos níveis de metaloproteinase-9 (MMP-9) no soro de 68% dos 40 portadores de LES estudados e observaram uma relação entre atividade de MMP-9 e a presença de lesões cutâneas, pneumonia, úlceras mucosas e a presença de anticorpos anti-fosfolípídeos. Souza (2006) encontrou maiores níveis séricos de elastase em portadores de LESJ do que em controles saudáveis e afirmou acreditar

que isso poderia indicar uma maior atividade de neutrófilos em portadores da doença.

2.1.7 Terapêutica

O LES é uma doença progressiva. Todavia, com os medicamentos imunossupressores hoje disponíveis, tem sido possível controlar a evolução e melhorar o estado geral dos pacientes (PEREIRA, 2000).

No tratamento do LES é importante que se tome algumas medidas gerais como o esclarecimento ao paciente sobre a doença e sobre a importância de seguir as orientações médicas, o apoio psicológico, o estímulo à atividade física regular e o repouso nos períodos de atividade da doença, a proteção contra a luz solar e o afastamento do tabagismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004b).

A terapia medicamentosa deverá ser individualizada para cada paciente e dependerá dos órgãos e sistemas acometidos e da gravidade do quadro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004b). Para o correto tratamento do LES também é importante a distinção entre um episódio de atividade de doença do LES e um quadro infeccioso; o uso de agentes imunossupressores diante de uma infecção pode ter resultados graves. Ao mesmo tempo, tratar um surto do LES como um quadro infeccioso pode ter conseqüências sérias (ZANDMAN-GODDARD e SHOENFELD, 2003). A doença ativa pode ser efetivamente tratada com o uso de agentes antiinflamatórios não-esteróides associados com antimaláricos, como a hidroxicloroquina. Os corticosteróides sistêmicos são geralmente indicados para os casos mais severos, com episódios agudos que envolvem artrite, pericardite, trombocitopenia ou nefrite. Tais drogas podem ser combinadas com outros agentes imunossupressores por causa do seu efeito terapêutico e para reduzir a dose de esteróides (NEVILLE et al., 1998; REGESI e SCIUBBA, 2000).

Pode ser necessário fazer o uso concomitante de diversos medicamentos. Independente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos como o difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina é indicado para reduzir a atividade da doença e poupar o uso de corticosteróides. Além dos antimaláricos, os glicocorticóides também são muito empregados e sua dose varia de acordo com a

gravidade de cada caso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004b).

São medicamentos usados no tratamento do LES o difosfato de cloroquina, o sulfato de hidroxicloroquina, os glicocorticóides, o metotrexate, a azatioprina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004b), a ciclofosfamida oral e a pulsoterapia com ciclofosfamida, a prednisona e, nos casos mais graves, a pulsoterapia com metilprednisolona (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004a).

Outros medicamentos não específicos para o LES podem ser usados de acordo com os sinais e sintomas presentes em decorrência do envolvimento dos órgãos e sistemas. É comum, por exemplo, o uso de anticoagulantes como as prostaciclina e de agentes vasodilatadores como a nifedipina indicados nos casos de hipertensão pulmonar. Também anticonvulsivantes são utilizados em casos de envolvimento do sistema nervoso com convulsões (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2004a).

A toxicidade da terapia contínua com corticosteróides em alta dose é cumulativa e severa. Tal terapia resulta em imunossupressão e aumenta dramaticamente a susceptibilidade a infecções (ZANDMAN-GODDARD e SHOENFELD, 2003). O acúmulo de gordura no tronco, a face cushingóide, a acne, o aumento de pêlo na face e no corpo, as irregularidades menstruais e outros problemas metabólicos são complicações decorrentes do uso de corticosteróides por longo tempo (GONZALES e COLEMAN, 1999).

O prognóstico para os pacientes com LES é variável. Ele depende de quais órgãos foram afetados e da frequência de reativação da doença. Por causas desconhecidas, o prognóstico é pior para os homens do que para as mulheres. Para os pacientes que estão sendo tratados hoje, o índice de sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 95%; no entanto, em 15 anos o índice de sobrevida cai para 75% (NEVILLE et al., 1998).

2.1.8 Manifestações bucais do LES

Dentre as manifestações bucais do LES, tem-se um relato de retardo na erupção de dentes permanentes e de distúrbios na morfologia radicular observados em uma paciente. Os autores desse trabalho afirmaram acreditar que tais alterações possam ser resultantes do emprego da prednisona no tratamento do LES (VAN

STORY-LEWIS, ROBERTS e KLIPPEL, 1987). Há também um relato de calcificação quase completa da câmara pulpar e dos canais radiculares em uma portadora de LES, o que também pode ser decorrente do uso de prednisona (GOLD, 1989).

As lesões bucais do LES se desenvolvem em 5% a 25% dos portadores da doença, embora alguns estudos indiquem uma prevalência acima de 40% (NEVILLE et al., 1998). Meyer et al. (2000) encontraram no grupo de 46 portadores de LES estudado uma prevalência de 48% de manifestação bucal. Rhodus e Johnson (1990) relataram uma prevalência alta (entre 81,3% e 87,5%) de lesões bucais no grupo de 16 portadores de LES estudados.

Geralmente as lesões afetam o palato e a mucosa jugal (NEVILLE et al., 1998), além do vermelhão do lábio, da gengiva (REGESI e SCIUBBA, 2000) e da língua (HERSCHFUS, 1972; JENSEN et al., 1999). Essas lesões podem ter aspecto variado e algumas vezes aparecem como ulcerações, como áreas eritematosas, liquenóides ou de ceratose, como lesões granulomatosas, em placa ou erosivas (NEVILLE et al., 1998; REGESI e SCIUBBA, 2000). Também podem ser encontradas petéquias no palato (RHODUS e JOHNSON, 1999; VAN STORY-LEWIS, ROBERTS e KLIPPEL, 1987). As ulcerações bucais são reconhecidas como sendo consequência da condição sistêmica e a sua ocorrência é levada em consideração no estabelecimento do diagnóstico do LES (HOSCHBERG, 1997). Na verdade, somente essa manifestação bucal é considerada na elaboração do diagnóstico (RHODUS e JOHNSON, 1990).

No estudo de Rhodus e Johnson (1990), 87,5% dos 16 portadores de LES apresentaram queilite angular, 81,3% tinham glossite e 87,5% mostraram glossodinia. Jensen et al. (1999) encontraram lesões bucais em 16 dos 20 portadores de LES estudados. Dentre essas lesões havia telangiectasia, eritema palatal, glossite romboidal mediana, língua fissurada e hiperplasia epitelial focal. Meyer et al. (2000), por sua vez, encontraram em um grupo de 46 portadores de LES as seguintes manifestações bucais e suas respectivas prevalências: lesão eritematosa, 19%; lesão ulcerosa, 19%; crescimento gengival, 10%; úlcera aftosa, 19%; outras não classificadas, 9%.

Queixas bucais podem incluir a xerostomia e a disgeusia (NEVILLE et al., 1998). As prevalências de ocorrência de xerostomia em portadores de LES são altas e variadas, havendo relatos de 25% (JENSEN et al., 1999) e de 100% (RHODUS e JOHNSON, 1990). Há estudo mostrando ainda a ocorrência de sensação de

ardência e sensibilidade dolorosa bucais em 100% dos portadores de LES e de alterações gustativas e disfagia em 75% (RHODUS e JOHNSON, 1990). É reconhecida no LES a possibilidade de deterioração das glândulas exócrinas com manifestação de boca e olhos secos, quadro esse chamado de Síndrome de Sjögren secundária (JENSEN et al., 1999).

Para alguns, a manifestação bucal do LES é comum, variada e séria e deve ser identificada e tratada precocemente. Desse modo, os cirurgiões-dentistas possuiriam um papel importante no reconhecimento dos sinais e sintomas associados ao LES.

2.1.9 A proteína-c reativa no LES

A proteína-c reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado em reação a uma infecção ou a um processo inflamatório (CARVALHO et al., 2007; LOOS, 2006). A determinação dos níveis séricos de PCR é um exame de rotina utilizado como um indicador genérico de inflamação sistêmica (CARVALHO et al., 2007; GOLDIE, 2004).

Não está definido o papel da PCR no LES. Nos portadores dessa doença sistêmica, elevados valores de PCR sérica são freqüentemente observados, mas não parecem se correlacionar com nenhum tipo de complicação ou manifestação da doença. Além disso, valores de PCR baixos e muito próximos dos normais foram observados algumas vezes em episódios de atividade de doença (WILLIAMS Jr. et al., 2005).

Especula-se que no LES a PCR contribui para a remoção de corpos apoptóticos de modo a reduzir a resposta autoimune e proteger os portadores desse tipo de doença (SZALAI, 2004) ao diminuir os elementos da inflamação (WILLIAMS Jr. et al., 2005). Atualmente, os estudos têm descoberto funções importantes dessa pentraxina que pode ser um marcador inflamatório e ter um papel ativo na arteriosclerose e na ativação do complemento e um possível uso terapêutico no LES. Sugere-se, ainda, que a PCR pode participar da defesa do hospedeiro limitando os efeitos inflamatórios potencialmente danosos da ativação do complemento e interagindo com receptores de imunoglobulinas, o que resultaria na resposta de células fagocíticas (CARVALHO et al., 2007).

Muitos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de compreender o

papel da PCR no LES (HESSELINK, AARDEN E SWAAK, 2003). Dentre eles, estão aqueles com resultados bastante contraditórios que verificam se há relação entre os níveis dessa proteína e a atividade de doença do LES. Hesselink, Aarden e Swaak (2003) não encontraram relação entre a atividade de doença do LES e os níveis de PCR observados em 10 portadores de LES. Em estudo realizado com 57 portadores de LES e 17 controles, Wais et al. (2003) encontraram níveis de PCR significativamente mais elevados em portadores de LES ativo do que nos inativos ou nos controles, sem ter havido diferença entre os dois últimos grupos. Williams Jr. et al. (2005) detectaram em 128 portadores de LES nível médio de PCR sérica de 53 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 76 \mu\text{g/ml}$), enquanto os 70 controles saudáveis tinham níveis muito baixos ou não detectáveis da proteína, com valor médio de 0,78 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$). Os autores não verificaram correlação entre os níveis de PCR e a atividade de doença do LES. Barnes et al. (2005), em estudo com 213 portadores de LES e 134 controles saudáveis, encontraram níveis de PCR significativamente mais elevados nos portadores de LES do que nos controles sem haver, no entanto, correlação entre tais níveis e o SLEDAI.

Anticorpos circulantes contra PCR são comumente encontrados no LES e seus níveis também têm sido analisados (SJÖWALL et al., 2004). Em um estudo com 10 portadores de LES ativo, Sjöwall et al. (2004) encontraram sete indivíduos anti-PCR positivos e correlação positiva entre os níveis desse anticorpo e os de anti-dsDNA e também com o SLEDAI. Os autores verificaram correlação negativa entre os níveis de anti-PCR e os de C1q, C3, C4 e a contagem de leucócitos e afirmaram acreditar que esses dados sugerem que os anticorpos anti-PCR podem ter funções interessantes e ainda a serem definidas no LES. Figueredo et al. (2006) encontraram níveis de anticorpos anti-PCR elevados em 51% dos portadores de LES comparados com 5% dos controles e associação entre tais níveis e nefrite ativa e baixos níveis de C3. Os autores concluíram que anticorpos anti-PCR podem ser implicados na patofisiologia do LES.

Parece que a maioria dos portadores de LES possui elevações variadas dos níveis de PCR sérica durante o curso da doença (WILLIAMS Jr. et al., 2005). Porém, tais níveis não são tão elevados quanto se esperava que fossem nessa patologia (CARVALHO et al., 2007). A resposta inadequada da PCR no LES ativo continua sendo um mistério (CARVALHO et al., 2007), mas acredita-se que os anticorpos anti-PCR não são causa para a relativa insuficiente resposta de PCR em

pacientes com LES ativo (FIGUEREDO et al., 2006). Certamente mais estudos sobre a imunodesregulação do LES são necessários para se compreender o papel da PCR nessa doença (CARVALHO et al., 2007).

2.1.10 Condições periodontais em portadores de LES e possíveis fatores relacionados

A xerostomia, redução do fluxo salivar, afeta muitos dos portadores de LES e é resultado de infiltração linfocitária e fibrose nas glândulas salivares. O impacto na saúde periodontal da xerostomia relatada no LES não foi especificamente descrito, mas pode-se esperar que se compare aos efeitos da Síndrome de Sjögren em geral. Os pacientes com Síndrome de Sjögren têm um índice de placa significativamente aumentado, perda óssea alveolar aumentada, aumento da distância da junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar e níveis de inserção clínica mais profundos (GONZALES & COLEMAN, 1999). São feitos relatos de ocorrência de xerostomia e de vista seca em portadores de LES, embora na maioria dos casos não se faça considerações sobre a condição periodontal desses indivíduos (JENSEN et al., 1999; PETERSON e KLEIN, 1980). Rhodus e Johnson (1990) observaram que a xerostomia estava presente em 100% dos portadores de LES e a periodontite em 93,8%. Os autores afirmaram acreditar que a xerostomia possa ser um grande contribuinte para o desenvolvimento das manifestações bucais observadas no grupo de indivíduos com LES que participou do estudo. Do mesmo modo, Gonzales e Coleman (1999) relataram que as alterações periodontais observadas em pacientes com LES eram decorrentes principalmente da xerostomia.

A toxicidade do uso contínuo de altas doses de corticosteróides empregados contra o LES é cumulativa e severa. Tal terapia resulta em imunossupressão e aumenta dramaticamente a susceptibilidade a infecções (GONZALES & COLEMAN, 1999). Para Jaworski et al. (1985), a terapia com esteróides empregada contra o LES predispõe o paciente a um desequilíbrio hospedeiro-microorganismo que favorece a ocorrência de infecções. Em seu trabalho, fizeram o relato de uma paciente portadora de LES que apresentava gengivite úlcero-necrosante aguda (GUNA) e para a qual as medidas terapêuticas convencionalmente usadas no tratamento dessa condição periodontal não foram efetivas. Mesmo com a adoção do tratamento odontológico indicado, grande

quantidade de tecidos periodontais e elementos dentários foram perdidos. Van Story-Lewis, Roberts e Klippel (1987) atribuíram aos esteróides sistêmicos usados no tratamento do LES a causa dos distúrbios bucais, incluindo a gengivite e a periodontite generalizadas, observados na portadora de LES cujo caso foi por eles relatado. Nagler et al. (1999) escreveram sobre o caso de uma portadora de LES de 18 anos de idade que apresentava recessão gengival generalizada e severa em ambas as arcadas, boa higiene bucal e não tinha bolsas periodontais nem sangramento gengival à sondagem. Para os autores, o envolvimento periodontal visto nessa paciente possivelmente estaria associado ao LES podendo ser resultado do comprometimento vascular regional, da terapia esteroidal ou do desequilíbrio de citocinas com modificação da resposta imune, aumento da resposta inflamatória e ativação de osteoclastos. Meyer et al. (1997) encontraram maiores perdas dentárias e inflamação gengival nos pacientes com LES severo e correlação da gravidade da doença periodontal com alterações no padrão de imunoglobulinas. Afirmaram suspeitar que, em combinação com imunodesregulação complexa, a terapia imunossupressora empregada no tratamento do LES seja responsável pela alta taxa de lesões periodontais em pacientes portadores de tal condição sistêmica. Por outro lado, Mutlu et al. (1993) encontraram valores de profundidade de bolsa significativamente menores nos 27 portadores de LES quando comparados com os 25 controles saudáveis e índices de placa e de sangramento similares nos dois grupos. Embora não tenham identificado a razão para tal, sugeriram que a possível existência de uma microflora de menor patogenicidade e/ou os efeitos de administração de longa duração de AINH ou de drogas imunossupressoras usadas no tratamento do LES possam ser responsáveis pela menor destruição periodontal encontrada nesses pacientes.

O LES é caracterizado por uma imunodesregulação com hiperatividade de linfócitos B e produção aumentada de auto-anticorpos (GOLBUS et al., 1998; MUTLU et al., 1993). Vogel (1981) relatou o caso de uma portadora de LES de 17 anos que apresentava trombocitopenia amegacariocítica relacionada à produção de anticorpos anti-amegacariócitos. Seu exame físico revelou gengiva eritematosa, edematosa e com sangramento espontâneo e pequenas quantidades de placa e cálculo. À sondagem periodontal, foram identificadas profundidades de 3 a 4 mm de sulco gengival/bolsa periodontal e pouca ou nenhuma perda de inserção clínica. Para o autor, o quadro periodontal diagnosticado como gengivite generalizada

apresentado pela paciente foi causado por irritantes locais atuando em um indivíduo com resistência diminuída em combinação com a trombocitopenia amegacariocítica relacionada ao LES. Meyer et al. (1997) afirmaram suspeitar que, em combinação com terapia imunossupressora, a imunodesregulação complexa presente no LES seja responsável pela alta taxa de lesões periodontais e orais em pacientes com LES. Com o mesmo pensamento, Nagler et al. (1999) afirmaram acreditar que o desequilíbrio de citocinas encontrado no LES pode resultar em alterações da resposta imune do hospedeiro, em aumento da reação inflamatória ou em ativação de osteoclastos repercutindo na condição periodontal. Ainda, Novo et al. (1999) encontraram quadro de periodontite em 18 dos 30 portadores de LES examinados, sendo que destes, 15 foram positivos para anticorpos citoplasmático anti-neutrófilo (ANCA). Do total de indivíduos ANCA-positivos (19), 83% tinham periodontite. Os autores consideraram alta a taxa de ocorrência de periodontite e afirmaram existir uma alta associação entre as presenças de periodontite e de ANCA. Meyer et al. (2000) examinaram 46 portadores de LES e 15 controles e encontraram índice de placa, sangramento gengival e perda óssea alveolar similares nos dois grupos. Os autores afirmaram que pacientes imunocomprometidos controlados, como aqueles que participaram do estudo, não possuem alterações periodontais significativas quando comparados com controles saudáveis.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) constituem uma família de proteinases que têm um importante papel na remodelação da matriz extracelular em tecidos normais, mas também contribuem para processos patológicos. A MMP-9 está envolvida na degradação de colágeno sendo reportada em doenças auto-imunes e periodontais (FABER-ELMAN et al., 2002). Page (1998) afirmou que as MMPs são responsáveis por destruição de tecido conjuntivo gengival. Offenbacher (1996) afirmou que as MMPs mediam a dissolução da matriz extracelular que compõe os tecidos moles e que várias MMPs têm sido encontradas no fluido gengival crevicular. Faber-Elmann et al. (2002) encontraram altos níveis de MMP-9 no soro de 68% dos 40 portadores de LES estudados e observaram uma relação entre atividade de MMP-9 e a presença de lesões cutâneas, pneumonia, úlceras mucosas e a presença de anticorpos anti-fosfolípídeos. Embora esses estudos não relacionem doença periodontal e LES, pode-se levantar a hipótese de que MMPs encontradas em portadores de LES devido a essa doença auto-imune possam ter algum efeito na patogênese da doença periodontal. Figueredo et al. (2008)

encontraram maior nível de elastase nos sítios periodontais inflamados de portadores de LESJ do que nos sítios periodontais inflamados de controles sistemicamente saudáveis. Os autores afirmaram acreditar que os dados sugerem a ocorrência de hiperatividade de neutrófilos na patogênese do LESJ, o que pode resultar em maior probabilidade de degradação de colágeno e reabsorção óssea no periodonto desses indivíduos.

Uma característica patológica do LES é a severa vasculite marcada pela infiltração celular de pequenas artérias cujas paredes podem sofrer necroses parciais e conter depósitos fibrinóides com imunocomplexos compostos por DNA, IgG anti-DNA e complemento (RHODUS & JOHNSON, 1990). Nagler et al. (1999) afirmaram acreditar que o comprometimento vascular regional poderia resultar em alterações da resposta imune do hospedeiro, em ativação de osteoclastos ou em aumento da reação inflamatória com repercussão na condição periodontal.

Fatores genéticos estão possivelmente envolvidos na patogênese tanto do LES (RHODUS & JOHNSON, 1990) quanto da doença periodontal (EBERSOLE, CAPPELLI e HOLT, 2001). O trabalho de Kobayashi et al. (2003) foi o único encontrado na literatura que buscou associar o polimorfismo de FcyR ao risco de portadores de LES desenvolverem periodontite. Os autores concluíram que o alelo FcyRII-a-R13, presente em maior frequência nos portadores de LES com periodontite, está relacionado ao risco de desenvolvimento da doença periodontal nesses pacientes. Nares (2003) também afirmou que os portadores do genótipo FcyRIIa-R/R podem ter maior susceptibilidade à doença periodontal.

Souza (2006) comparou a condição periodontal de 16 portadores de lúpus eritematoso sistêmico juvenil e 14 controles saudáveis. Foi encontrada maior porcentagem de sítios com profundidade de 3 mm ou mais no grupo controle e os índices de placa visível e de sangramento marginal foram semelhantes nos dois grupos.

2.2 DOENÇA PERIODONTAL

2.2.1 Definição e diagnóstico

As doenças periodontais são infecções caracterizadas por processos destrutivos dos tecidos moles e duros localizados ao redor dos dentes, ou seja, gengiva, osso alveolar, ligamento periodontal e cimento (KINANE e LINDHE, 1997).

Quando o processo inflamatório acomete somente o tecido gengival, o quadro é chamado de gengivite; se os tecidos de sustentação dos dentes são afetados, tem-se a periodontite (KINANE, 2001). O diagnóstico da gengivite é realizado através de exame físico que revela gengiva edemaciada, vermelha e com sangramento à sondagem periodontal. Nesse estágio, a inflamação gengiva é reversível se a placa é removida por medidas efetivas de controle de placa (KINANE, 2001). Na periodontite, além dos sinais observados na gengivite, há perda de inserção clínica com aumento da profundidade de sondagem do sulco gengival, há perda óssea detectada radiograficamente e, em casos mais avançados, há mobilidade dentária (NYMAN e LINDHE, 1997). As alterações que ocorrem na gengivite são na maioria reversíveis, enquanto as alterações que ocorrem na periodontite, como a perda óssea e a migração apical do epitélio, são irreversíveis. Os danos da periodontite são cumulativos e os piores efeitos da periodontite são vistos nos pacientes mais velhos do que nos mais novos (KINANE, 2001).

A periodontite se desenvolve como uma seqüência da gengivite, mas poucos são os indivíduos que experimentam avançada destruição tecidual ao redor dos dentes. As variações observadas nas doenças periodontais referentes à manifestação, à história natural e à resposta ao tratamento podem resultar de diferenças na população das bactérias periodontopatogênicas e/ou de fatores que modificam a defesa do hospedeiro ou alteram a sua susceptibilidade (PAGE et al., 1997).

2.2.2 Etiologia e patogênese

Embora as bactérias periodontopatogênicas, principalmente as Gram-negativas, sejam consideradas os fatores etiológicos mais importantes das doenças periodontais inflamatórias (GREENSTEIN e HART, 2002), uma combinação de diversos fatores incluindo fatores ambientais, doenças adquiridas e predisposição genética influencia na patogênese, na extensão e na gravidade da doença (EBERSOLE, CAPPELLI e HOLT, 2001; GREENSTEIN e HART, 2002). A etiologia das doenças periodontais é dita multifatorial (GARCIA, HENSHAW e KRALL, 2001; KINANE E LINDHE, 1997). Estudos clínicos experimentais mostraram que os microorganismos rapidamente colonizam as superfícies dentárias quando cessam os procedimentos de higiene bucal. Aproximadamente 300-400 espécies bacterianas

são encontradas em amostras de placa bacteriana subgengival. Desse número, provavelmente 10-20 espécies têm um papel na patogênese da doença periodontal destrutiva. As bactérias envolvidas na doença periodontal são principalmente bacilos anaeróbios gram-negativos, alguns cocos anaeróbios e uma grande quantidade de espiroquetas. Os principais microorganismos relacionados com lesões periodontais destrutivas são *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Treponema denticola* (KINANE, 2001).

As espécies bacterianas periodontopatogênicas são capazes de colonizar e danificar os tecidos periodontais. O sulco gengival é um bom lugar para o crescimento bacteriano, mas para colonizar sítios subgengivais, uma espécie bacteriana precisa vencer muitos obstáculos. Esses incluem mecanismos de defesa inatos não-específicos como o deslocamento mecânico e o fluxo da saliva e do fluido crevicular gengival. Substâncias na saliva e no fluido crevicular gengival podem bloquear a adesão das espécies bacterianas às superfícies dos dentes e dos tecidos ou podem precipitar as bactérias e matá-las. Se uma bactéria resiste aos fatores inibitórios presentes na saliva e se adere a uma superfície na área subgengival, existem outros mecanismos de defesa a serem vencidos. São exemplos de meios de defesa o desprendimento da célula epitelial à cuja superfície a bactéria tenha se aderido, anticorpos que previnem a adesão bacteriana e a fagocitose e morte bacteriana por neutrófilos. Se uma bactéria com sucesso alcança o tecido conjuntivo subjacente, ela encontra células de defesa incluindo linfócitos B e T, neutrófilos e macrófagos. Para ser bem sucedida e causar danos aos tecidos periodontais, uma bactéria precisa escapar a todos esses mecanismos de defesa do hospedeiro (KINANE, 2001).

A organização das bactérias de modo a formar os chamados biofilmes bacterianos aumenta de forma significativa a sua virulência. Sob essa forma, a placa microbiana é notoriamente mais resistente aos mecanismos de defesa do hospedeiro e aos agentes antimicrobianos (PAGE et al., 1997; TATAKIS e KUMAR, 2005).

Os lipopolissacárides e antígenos das bactérias periodontopatogênicas podem, no tecido gengival, estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, de MMPs que destroem o tecido conjuntivo da gengiva e do ligamento periodontal e de PGE₂ que media a destruição alveolar (PAGE, 1998; PAGE et al., 1997). Miyauchi et

al. (1992) aplicaram PGE₂ tópica no sulco gengival de ratos e verificaram alterações nos tecidos periodontais. Os autores relataram que as observações feitas em seu estudo sugerem que a produção de PGE₂ endógena estimulada por endotoxinas bacterianas pode ser um importante fator patogênico na doença periodontal. Para Offenbacher et al. (1993), PGE₂ é responsável por muitas alterações periodontais inflamatórias que ocorrem na doença periodontal como eritema, edema, degradação do colágeno e reabsorção óssea. Quanto às MMPs, Offenbacher (1996) afirmou que muitas delas têm sido encontradas no fluido gengival crevicular e que elas mediam a dissolução da matriz extracelular que compõe os tecidos moles periodontais.

Os estudos indicam que, apesar de ser capaz de causar danos diretos aos tecidos periodontais, a placa bacteriana atua principalmente de forma indireta como um estímulo às reações inflamatórias do hospedeiro (TATAKIS e KUMAR, 2005). A patogênese das doenças periodontais é em grande parte resultante da resposta do hospedeiro à destruição tecidual causada pelas bactérias. Esses processos destrutivos são iniciados pelas bactérias, mas são propagados pelas células de defesa do hospedeiro, o verdadeiro responsável pela maior parte da destruição periodontal (KINANE, 2001). A resposta imune local que se desenvolve devido à presença de bactérias nos sítios periodontais é caracterizada por um infiltrado inflamatório em que os neutrófilos são os leucócitos predominantes no sulco gengival ou na bolsa periodontal e os macrófagos e os linfócitos constituem os principais tipos celulares no tecido conjuntivo. Essa resposta inflamatória caracteriza-se também pela liberação e pelo acúmulo de mediadores inflamatórios como o TNF- α e a IL-8 (BASCONES et al., 2004; PAGE et al., 1997).

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa contra as bactérias periodontopatogênicas. No sulco gengival, os neutrófilos podem fagocitar e digerir bactérias e, então, removê-las (KINANE, 2001). Para Dennison e Van Dyke (1997), anormalidades da função de neutrófilos têm sido reconhecidas como responsáveis por efeitos adversos ao periodonto. Defeitos constitutivos na função ou no número de neutrófilos como os observados na agranulocitopenia, neutropenia cíclica, síndrome da deficiência da adesão leucocitária, na doença granulomatosa crônica e na síndrome de Chediak-Higashi se apresentam com severa inflamação do periodonto, perda de osso alveolar e destruição dos tecidos conjuntivos de suporte.

Além desse papel protetor, é reconhecido que os neutrófilos possuem também um papel destrutivo na patogênese da doença periodontal (KINANE, 2001).

Os neutrófilos ativados são responsáveis pela liberação de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β , TNF- α , fator ativador de plaquetas, tromboxanas e leucotrienos que amplificam a reação inflamatória local e resultam em destruição tecidual (KANTARCI, OYAIZU e VAN DYKE, 2003). Além disso, se os neutrófilos ficam cheios de bactérias, degranulam e ocorre a liberação de radicais livres de oxigênio e enzimas proteolíticas com propriedades tóxicas diretas sobre os constituintes teciduais (KINANE, 2001). A apoptose dos neutrófilos é essencial para o controle da duração da resposta inflamatória e para a limitação dos danos teciduais locais que podem resultar em uma ativação prolongada da resposta imune (SHARMA e PRADEEP, 2006).

Os anticorpos anti-neutrófilos representam um grupo heterogêneo de anticorpos direcionados contra antígenos presentes principalmente em leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e que podem ser encontrados em sítios periodontais inflamados e também em sítios de destruição tecidual em doenças sistêmicas como a artrite reumatóide e o LES. Especula-se que na doença periodontal, os ANCAs possam ativar neutrófilos e monócitos estimulando a resposta inflamatória e, eventualmente, resultando em dano tecidual extenso. Os neutrófilos ativados por ANCA não sofrem apoptose, o que pode prolongar a atividade de neutrófilos e aumentar a destruição tecidual periodontal (SHARMA e PRADEEP, 2006). Estudos têm buscado relacionar doenças associadas a ANCA, como a artrite reumatóide e o LES, com a periodontite. Novo et al. (1999) encontraram nos portadores de LES um nível elevado de ANCA e, ao mesmo tempo, uma alta ocorrência de periodontite, sendo que a maioria dos pacientes ANCA-positivos apresentou periodontite. Para esses autores, pode ser feita uma superestimação dos níveis de ANCA relacionados ao LES devido à coexistência dessa doença com a periodontite. Na doença periodontal, mediadores inflamatórios como o TNF- α podem estimular os neutrófilos a expressarem enzimas contidas em seus grânulos e, assim, conduzirem à produção de ANCAs. Além disso, patógenos periodontais podem ativar diretamente linfócitos-B autorreativos estimulando-os a produzirem ANCA (SHARMA e PRADEEP, 2006).

Nas lesões de periodontite, as células plasmáticas são o tipo celular mais comum e representam aproximadamente 50% das células, enquanto os linfócitos B correspondem a 18%. A proporção de linfócitos B é maior do que a de todos os linfócitos T e os linfócitos T helper ocorrem em maior número do que os citotóxicos.

PMN e macrófagos são encontrados em uma proporção menor do que 5% de todas as células (BERGLUNDH E DONATI, 2005).

Para Berglundh e Donati (2005), na patogênese da periodontite os linfócitos B são as células apresentadoras de antígeno predominantes, sendo encontradas também as células de Langerhans, os macrófagos e as células dendríticas com essa mesma função. Os autores afirmaram existirem evidências convincentes de que linfócitos B auto-reativos ocorrem em maiores proporções em indivíduos com periodontite crônica e agressiva do que em controles saudáveis.

A ativação de linfócitos T resulta na produção de várias citocinas. Os linfócitos T são classificados em Th1 ou Th2 de acordo com os tipos de citocinas que elas produzem. Os linfócitos Th1 produzem IL-2 e IFN- γ , enquanto os linfócitos Th2 produzem uma variedade de citocinas incluindo IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. A variedade das citocinas produzidas por esses tipos celulares determina a sua função na resposta imune; assim, os linfócitos Th1 estão envolvidos na resposta inflamatória celular mediada e os linfócitos Th2 se relacionam ao desenvolvimento da resposta imune humoral (MOSMANN e SAD, 1996). As citocinas produzidas por Th1 estimulam linfócitos T efetores como o linfócito T citotóxico e alguns linfócitos B. As citocinas Th2 são direcionadas principalmente aos linfócitos B. Como a maioria das células (aproximadamente 65-70%) nas lesões de periodontite correspondem a linfócitos B e plasmócitos, é razoável assumir que os linfócitos Th2 e suas citocinas predominam sobre os linfócitos Th1. Enquanto muitos estudos buscam determinar a dominação de citocinas Th1 ou Th2, é possível que o equilíbrio entre Th1 e Th2 seja o fator que realmente importa na expressão da doença (BERGLUNDH E DONATI, 2005).

Estudos têm sido realizados com o objetivo de identificarem os possíveis fatores de risco para a doença periodontal (BORGES-YÁÑEZ et al., 2006; LAGERVALL et al., 2003; NORDERYD e HUGOSON, 1998; WAKAI et al., 1999). Um fator de risco é definido como uma característica particular, um aspecto comportamental ou um fator ambiental que é associado com maior chance de ocorrência da doença (GARCIA, HENSHAW e KRALL, 2001). Idade elevada (MACHTEI, 1999; NORDERYD E HUGOSON, 1998; TIMMERMAN e VAN DER WEIJDEN, 2006; WAKAI et al., 1999) sexo masculino (MACHTEI, 1999; TIMMERMAN e VAN DER WEIJDEN, 2006; WAKAI et al., 1999) e raça negra (SUSIN et al., 2005) têm sido relacionados com maior destruição periodontal. O uso

não regular de serviços odontológicos e a não realização de boas práticas de cuidados bucais predomina nos grupos mais afetados por doença periodontal (BORGES-YÁÑEZ et al., 2006; DOLAN et al., 1997; NORDERYD e HUGOSON, 1998).

Existe um aumento da evidência científica que aponta o fumo como um fator de risco importante para a periodontite (BORGES-YÁÑEZ et al., 2006; BORRELL e PAPANOU, 2005; NOVAK e NOVAK, 2004) e capaz de influenciar na sua progressão (HEITZ-MAYFIELD, 2005). Estudos têm relatado o consumo de álcool como um fator de risco para a periodontite (HEITZ-MAYFIELD, 2005) com uma possível relação dose-dependente entre esse hábito e a perda de inserção clínica observada no periodonto (TEZAL et al., 2004). Algumas condições sistêmicas possivelmente exercem influência na saúde periodontal como deficiências nutricionais e desordens endócrinas (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1996; NERY et al., 1987), diabetes, leucemia, síndrome de Down (TOLEDO et al., 1997), AIDS (SALVI et al., 1997), lúpus eritematoso sistêmico (KOBAYASHI et al., 2003) e artrite reumatóide (RIBEIRO, LEÃO e NOVAES, 2005).

2.2.3 Doença periodontal e marcadores inflamatórios

A PCR é uma proteína de fase aguda reconhecida como um indicador genérico de inflamação (CARVALHO et al., 2007). Tem sido sugerida a possibilidade de que essa pentraxina exerça algum papel na patogênese da doença periodontal (GOLDIE, 2004). Também tem sido especulado que a PCR possa ser um possível mediador da associação entre periodontite e condições sistêmicas (PITIPHAT et al., 2008). Além disso, estudos têm especulado que a elevação dos níveis de PCR como consequência de quadro periodontal inflamatório possa resultar em aumento dos níveis sistêmicos da proteína com impacto na saúde geral do indivíduo (CZERNIUK et al., 2006; D'AIUTO et al., 2004; D'AIUTO, READY e TONETTI, 2004; DYE et al., 2005; EBERSOLE et al., 1997; MATTILA et al., 2002; PERSSON et al., 2005; RAHMAN et al., 2005; SLADE et al., 2000). Loos (2006) afirmou que as lesões de periodontite severa com extensa placa bacteriana se relacionam a quadros de bacteremia e penetração de citocinas dessas lesões na circulação com efeitos sobre outras condições sistêmicas. O autor relatou que a PCR está elevada nos casos de periodontite com uma relação entre os níveis dessa proteína e a gravidade da

doença periodontal. Para o autor, ainda, o tratamento periodontal reduz os níveis dessa citocina e contribui para a saúde sistêmica do indivíduo.

Os estudos que avaliam a possibilidade de existir relação entre a condição periodontal e indicadores inflamatórios sistêmicos fornecem dados contraditórios. Para Loos (2006), a PCR está elevada nos casos de periodontite e há uma relação entre os níveis dessa proteína e a gravidade da doença periodontal. No estudo de Ebersole et al. (1997) foram encontrados níveis séricos de PCR aumentados em portadores de periodontite do adulto (PA) quando comparados com controles saudáveis sendo que tais níveis eram mais elevados em indivíduos com doença periodontal mais agressiva. Loss et al. (2000) investigaram os níveis sistêmicos dos marcadores inflamatórios IL-6, PCR e a contagem de leucócitos em 54 portadores de periodontite generalizada, em 53 portadores de periodontite localizada e em 43 controles periodontalmente saudáveis. Os autores encontraram maiores níveis de PCR, de IL-6 e de leucócitos (população total e de neutrófilos) nos portadores de periodontite generalizada do que nos portadores de periodontite localizada. Estes, por sua vez, apresentaram maiores níveis desses marcadores do que os controles saudáveis. Houve correlação entre os níveis de PCR, de IL-6 e do número de leucócitos. Para os autores, os dados forneceram evidência de que a periodontite pode ter efeito sistêmico uma vez que os níveis plasmáticos de IL-6 e de PCR e as contagens de leucócitos e de neutrófilos são elevados nos portadores de periodontite severa. Os autores especularam, ainda, que a periodontite pode predispor o seu portador às doenças cárdio-vasculares pelo aumento da atividade inflamatória nas lesões arterioescleróticas por influência de proteínas de fase aguda e de mediadores inflamatórios oriundos dos sítios periodontais. Slade et al. (2000) encontraram maiores níveis de PCR em indivíduos portadores de bolsas periodontais mais profundas do que naqueles com bolsas menos profundas. Correlação significativa entre os níveis séricos de PCR e a extensão e a severidade da doença periodontal também foi relatada por D'aiuto, Ready e Tonetti (2004) em um estudo com 94 portadores de periodontite severa e por Dye et al. (2005), que encontraram maiores níveis de PCR em indivíduos com maior destruição periodontal. Também Pitiphat et al. (2008) encontraram correlação positiva entre a extensão da periodontite e a presença de *Porphyromonas gingivalis* com níveis elevados de PCR sérica. Foram detectados níveis de PCR mais elevados em portadores de periodontites generalizada e localizada do que nos controles

periodontalmente saudáveis. Para esses autores, a infecção periodontal pode ser uma inflamação crônica subdiagnosticada que contribui para a resposta inflamatória sistêmica. Persson et al. (2005) avaliaram 85 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e 63 indivíduos não portadores de distúrbios cárdio-vasculares e não encontraram relação entre os níveis de PCR e os parâmetros periodontais clínicos, com exceção da relação entre níveis de PCR acima de 10.0 mg/l e acentuada perda óssea no segundo grupo. Contrariando esses dados apresentados, Bretz et al. (2005) não encontraram associação entre a extensão da doença periodontal e os níveis plasmáticos de PCR. Também Yamazaki et al. (2005) não verificaram diferença nos níveis séricos de PCR entre um grupo de portadores de periodontite e um grupo de controles periodontalmente saudáveis e Czerniuk et al. (2006) não encontraram diferença nos níveis de PCR quando comparados grupos de indivíduos com periodontite mais e menos avançada. Por fim, Mattila et al. (2002) afirmaram acreditar que talvez seja possível que somente indivíduos susceptíveis reajam à periodontite com aumento nos níveis de PCR e que esses indivíduos não são necessariamente aqueles com maior severidade da doença.

A possível influência da doença periodontal e do seu tratamento na saúde geral de seus portadores têm sido também avaliada através da determinação dos níveis de indicadores inflamatórios antes e após a terapia periodontal. No estudo de D'aiuto et al. (2004) foram descritos os efeitos de um tratamento periodontal intensivo (uma única sessão de 6 horas de duração) realizado em 14 portadores de periodontite crônica severa e sem patologia sistêmica nos parâmetros hematológicos e bioquímicos nos dias que se seguem ao tratamento. Foram observados: aumento significativo nos níveis de IL-1RA somente no primeiro dia após o tratamento; aumento considerável nos níveis de IL-6 no primeiro dia e permanência desses níveis na primeira semana após o tratamento; elevação significativa dos níveis de PCR no primeiro dia após o tratamento com permanência desses níveis nos terceiro, quinto e sétimo dias e retorno ao valor inicial no trigésimo dia após o tratamento. Houve, ainda, aumento no número de neutrófilos no primeiro dia após o tratamento, de monócitos nos primeiro e terceiro dias e de linfócitos nos sétimo e trigésimo dias. A contagem de leucócitos total reduziu um mês após o término do tratamento. Ainda, nos quinto e sétimo dias o número de eritrócitos e as concentrações de hematócrito e de hemoglobina reduziram e no quinto dia o número de plaquetas aumentou significativamente. Ide et al. (2003) não encontraram alteração nos níveis séricos dos

marcadores inflamatórios sistêmicos PCR, fibrinogênio, ácido siálico, IL-1 β , IL-6 e TNF- α em 24 portadores de periodontite crônica avançada saudáveis sistemicamente que receberam tratamento periodontal não-cirúrgico. Os autores afirmaram ser possível que a doença periodontal presente nessa população e o seu tratamento não tenha sido suficientes para causar alterações significativas nos níveis desses marcadores ou, ainda, que os participantes do estudo tivessem outras condições inflamatórias ocultas que pudessem alterar esses níveis de forma mais significativa do que a doença periodontal. Yamazaki et al. (2005) realizaram tratamento periodontal em 24 japoneses portadores de periodontite moderada a avançada e em 21 controles e observaram que, três meses após, apesar de uma tendência à redução dos níveis séricos de PCR, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de PCR, de IL-6 e de TNF- α . Nesse estudo não se verificou evidência de que o tratamento periodontal por si só melhora significativamente os níveis desses marcadores inflamatórios. Bittencourt et al. (2004) realizaram tratamento periodontal não-cirúrgico em dez portadores de periodontite crônica saudáveis sistemicamente e verificaram que a hemoglobina e a glicose apresentaram diminuição estatisticamente significativa. As hemácias e o hematócrito tiveram uma tendência à redução, enquanto o colesterol total e o LDL, uma tendência ao aumento. As células da série branca, as plaquetas e a velocidade de hemossedimentação (VHS) não sofreram alterações significativas. Em 10 portadores de diabetes e de periodontite moderada a severa, Lalla et al. (2007) observaram que o tratamento periodontal não-cirúrgico ao qual foram submetidos não influenciou o número de linfócitos e de plaquetas no sangue periférico, mas reduziu os níveis de selectina-E e resultou em uma tendência à redução dos níveis de moléculas de adesão. Ainda, os níveis de PCR reduziram em 37% e não houve alteração nos níveis de fibrinogênio. O tratamento periodontal realizado associou-se com uma redução no número de macrófagos e de monócitos CD14+, mas não de linfócitos CD3, CD4, CD8 e CD25 nem da capacidade de linfócitos produzirem IFN- γ . No trabalho de Ebersole et al. (1997) os níveis séricos de PCR de portadores de periodontite do adulto foram reduzidos naqueles que receberam tratamento periodontal mecânico associado a antiinflamatórios não-esteróides (AINES), enquanto nos indivíduos que receberam apenas tratamento mecânico, os níveis de PCR permaneceram elevados. Para os autores, a variabilidade dos níveis séricos de PCR encontrados não permite concluir se há influência do tratamento periodontal

nesses níveis, mas pode indicar influência das diferentes modalidades de tratamento periodontal empregados. Mattila et al. (2002) avaliaram os níveis séricos de PCR em 30 portadores de periodontite do adulto saudáveis sistemicamente antes e seis semanas após à terapia periodontal a qual foram submetidos. Os autores encontraram redução dos níveis de PCR após o tratamento periodontal, embora não tenha havido diferença quando comparados portadores de periodontite severa com portadores de periodontite moderada. Ainda a redução dos níveis de PCR foram maiores em indivíduos que na avaliação inicial tinham valores maiores desse marcador inflamatório. Para os autores, o tratamento da periodontite reduz os níveis séricos de PCR e, possivelmente, também diminui o seu risco para doença cardíovascular. Nos 94 indivíduos sistemicamente saudáveis e portadores de periodontite severa generalizada submetidos a tratamento periodontal não-cirúrgico no estudo de D'aiuto et al. (2004), houve redução significativa nos níveis de IL-6 após dois e seis meses do término do tratamento e de PCR apenas seis meses após, sendo que tais reduções foram encontradas nos indivíduos que responderam melhor ao tratamento periodontal. Para os autores, os dados sugerem que a periodontite pode contribuir para a inflamação sistêmica. Além disso, D'aiuto, Ready e Tonetti (2004) verificaram no mesmo grupo, seis meses após a terapia periodontal, uma redução no número de indivíduos com alto e médio risco para doença cardíovascular PCR-associada, sendo que aqueles que responderam melhor ao tratamento periodontal tiveram quatro vezes mais chances de reduzirem a sua categoria de risco. Para os autores, esse estudo indicou que a terapia periodontal bem sucedida pode reduzir o risco para doença cardíovascular PCR-associada. Em indivíduos portadores de doença periodontal que se submeteram à extração dos dentes cujo periodonto estava comprometido com substituição dos mesmos por implantes, Rahman et al. (2005) encontraram redução dos níveis de PCR. Para os autores, a resolução da infecção através da extração de todos os dentes com comprometimento periodontal avançado e da reabilitação com implantes pode ter sido um fator significativo na melhora da saúde geral do indivíduo. Para Ribeiro, Leão e Novaes (2005), pode haver uma relação entre a artrite reumatóide e a doença periodontal. Portadores de artrite reumatóide (42 indivíduos) foram divididos em dois grupos: 16 indivíduos (G1) receberam instruções de higiene oral e raspagem periodontal supragengival e 26 indivíduos (G2) receberam o mesmo tratamento dado ao grupo G1 acrescido de raspagem e alisamento radiculares. Dois meses após o tratamento, foi observada

uma redução, no entanto, não significativa, nos níveis de fator reumatóide em ambos os grupos. Houve uma significativa redução da velocidade de hemossedimentação em G2 que também tiveram redução de todos os parâmetros clínicos periodontais após o tratamento periodontal.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a possível relação entre a condição periodontal e a atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a condição periodontal dos portadores de LES;
- Avaliar a atividade de doença do LES através do SLEDAI e dos níveis do marcador inflamatório sistêmico proteína-c reativa;
- Analisar se existe relação entre a condição periodontal e o SLEDAI e os níveis de proteína-c reativa.
- Analisar o impacto do tratamento periodontal na condição periodontal dos pacientes portadores de periodontite;
- Avaliar a influência do tratamento periodontal sobre o marcador inflamatório sistêmico proteína-c reativa e sobre o SLEDAI.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO E DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Entre os pacientes portadores de LES em tratamento no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, foram selecionados para o estudo 15 indivíduos adultos, sendo dois homens e 13 mulheres, com idade entre 22 e 53 anos, com uma média de 34 anos e 11 meses (SD \pm 11,27). Os dados da amostra estão representados no esquema 3.

Na seleção dos pacientes foram excluídos indivíduos edêntulos, tabagistas, usuários de anticonvulsivantes, portadores de outra condição sistêmica além de LES ou que tenham passado por alteração da terapia medicamentosa durante a sua participação no estudo.

Após a avaliação periodontal, os participantes do estudo foram divididos em dois grupos formados um por sete portadores de periodontite crônica e outro por oito não portadores de periodontite. Todos os pacientes tinham no mínimo 19 dentes.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora. Todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos e métodos de estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo).

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO LES

A avaliação clínica e laboratorial dos pacientes para determinação da atividade de doença do LES foi feita através do “Índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico”, conhecido como SLEDAI (BOMBARDIER et al., 1992).

Um único médico reumatologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora examinou clinicamente os pacientes e analisou os exames laboratoriais para determinação do SLEDAI. Os pacientes que receberam tratamento periodontal passaram, 45 dias após o término deste, pela mesma avaliação reumatológica.

Esquema 3 - Dados reumatológicos dos participantes do estudo: sexo, idade, duração do LES e medicação em uso.

PACIENTE	SEXO	IDADE	ANOS DE LES	MEDICAMENTOS
1	FEM	24	7	Prednisona 10 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia; Cálcio; Vitamina D; Oxibutinina 10 mg/dia; Alendronato 70 mg/sem; Macrofantina 100 mg/dia
2	FEM	30	6	Prednisona 20 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia; Amitriptilina 25 mg/dia
3	MASC	50	4	Prednisona 20 mg/dia; Azatioprina 100mg/dia; Amitriptilina 25 mg/dia; Hidroclorotiazida 12,5 mg/dia; Captropil 50 mg; Ácido fólico 5 mg/dia
4	FEM	23	2	Prednisona 20 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia; Flurosemda; Fluoxetina 20mg/dia; Ciclofosfamida 1g 2/2 meses
5	FEM	25	6	Prednisona 5 mg/dia; Azatioprina 150mg/dia; Carbamazepina 200 mg/dia
6	FEM	46	17	Cloroquina 250 mg/dia; Flurosemda
7	FEM	41	7	Prednisona 40 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia; Azatioprina 100 mg/dia; Captropil 25 mg/dia
8	FEM	23	5	Prednisona 5 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia;
9	FEM	26	1	Prednisona 5 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia; Fluoxetina; Omeprazol 20 mg/dia
10	FEM	33	8	Prednisona 20 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia
11	MASC	39	3	Prednisona 5 mg/dia; Inalapril 20 mg/dia; Omeprazol 20 mg/dia; Ciclofosfamida 1 g 2/2 meses
12	FEM	53	21	Prednisona 20 mg/dia; Flurosemda 40 mg/dia; Civastatina 20 mg/dia; AAS infantil; Adalate 20 mg/dia; Captropil 150 mg/dia
13	FEM	23	4	Cloroquina 250 mg/dia; Azatioprina 100 mg/dia
14	FEM	43	8	Prednisona 2,5 mg/dias alternados; Hidrocloroquina 400 mg/3 vezes na semana; Omeprazol 50 mg/dia.
15	FEM	30	5	Prednisona 20 mg/dia; Cloroquina 250 mg/dia; Sertralina 50 mg/dia; Diazepan

4.3 EXAME E TRATAMENTO PERIODONTAIS

O exame clínico periodontal foi realizado por um único examinador especialista em Periodontia e devidamente calibrado, em que o tratamento estatístico forneceu um índice kappa=1 para a avaliação da placa bacteriana visível, um índice de concordância kappa=0,974 para a avaliação do sangramento à sondagem e, para a avaliação da profundidade de sondagem, o teste t-student mostrou $p=0,140$.

Com o uso de uma sonda periodontal tipo Williams (Neumar®, Brasil), seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual) de todos os dentes presentes foram avaliados quanto aos seguintes critérios (RIBEIRO, LEÃO e NOVAES, 2005):

1. Presença ou ausência de placa bacteriana visível;
2. Presença ou ausência de sangramento à sondagem;
3. Profundidade de sondagem: distância entre a margem gengival livre até a porção mais apical sondável, em milímetros.

Para cada paciente, foram calculadas as porcentagens de sítios com placa bacteriana visível, com sangramento à sondagem e com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm (RIBEIRO, LEÃO e NOVAES, 2005).

A presença de pelo menos um sítio com profundidade de sondagem de entre 4 e 6 mm foi considerado o critério para que o paciente fosse diagnosticado como portador de periodontite crônica (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1996). Esses indivíduos foram submetidos ao tratamento periodontal não cirúrgico e às mesmas avaliações 45 dias após o término deste (IDE et al., 2003; MATTILA et al., 2002).

O tratamento periodontal realizado nos portadores de periodontite crônica consistiu de instrução de higiene oral e controle de placa, raspagem supragengival realizada com instrumentos manuais (curetas dos tipos McCall e Gracey Neumar®) e ultra-sônicos (Gnatus®), raspagem subgengival e alisamento radicular com instrumentos manuais (curetas dos tipos McCall e Gracey Neumar®). Todo o tratamento foi conduzido pelo mesmo operador que executou o exame clínico periodontal na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

4.4 NÍVEIS SÉRICOS DE PCR PELO MÉTODO ULTRASSENSÍVEL

A proteína-c reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado em reação a uma infecção ou a um processo inflamatório (LOOS, 2006; CARVALHO et al., 2007). A determinação dos níveis séricos de PCR é um exame de rotina utilizado como um indicador genérico de inflamação sistêmica (GOLDIE, 2004).

A avaliação dos níveis séricos de PCR foi realizada através de um ensaio de alta sensibilidade. Foram utilizados um Kit comercial específico (Dade Behring, Milton Keynes, Reino Unido) e o equipamento Dade Behring BNII e seguidas as recomendações do fabricante.

As amostras de sangue foram colhidas após jejum de pelo menos oito horas e centrifugadas durante 5 minutos a 3.500 rpm para obtenção do soro. As amostras séricas foram armazenadas em refrigerador a 3°C por no máximo três dias até serem analisadas.

O tubo de ensaio contendo a alíquota sérica de 0,5 ml e o cartucho com os reagentes são posicionados no equipamento nos locais indicados. Ao ser iniciado o processo, todo ele ocorre automaticamente. O método chamado de nefelometria consiste em um tipo de imunoensaio em que partículas de látex cobertas por anticorpos anti-PCR se agregam na presença da PCR na amostra. A amostra se torna turva em proporção direta à agregação ocorrida. Ao final do ensaio, é impresso o resultado com o nível de PCR presente na amostra. O método tem como limite mínimo para determinação do nível de PCR o valor de 0,05 mg/l e o fabricante sugere como referência de normalidade o valor máximo de 3 mg/l.

A determinação dos níveis séricos de PCR foi realizada na avaliação inicial de todos os pacientes e 45 dias após o término do tratamento periodontal nos indivíduos que passaram por essa terapia.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos nos exames clínicos e laboratoriais foram submetidos à análise estatística usando o “Statistical Package for the Social Sciences”-SPSS®, v. 11.0. O coeficiente de Spearman foi calculado para avaliar as correlações entre as variáveis clínicas periodontais, o nível sérico de PCR, o SLEDAI e os descritores

laboratoriais que compõem o SLEDAI. A comparação entre os grupos de pacientes portadores e não portadores de doença periodontal foi feita através do Teste de Mann-Whitney. A comparação das variáveis obtidas antes e após o tratamento periodontal foi realizada com o emprego do Teste de Wilcoxon. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO DO SLEDAI

Os valores referentes ao SLEDAI obtidos na avaliação inicial de cada paciente estão ilustrados no gráfico 1. Foi encontrado o escore zero em dois pacientes, correspondente ao quadro de LES inativo. Os demais pacientes apresentaram valores de SLEDAI compatíveis com LES ativo com escores variáveis entre 2 e 11.

Quando comparados portadores e não portadores de periodontite, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao valor médio do SLEDAI. O escore médio do SLEDAI dos portadores de periodontite foi de 3,42 (SD \pm 1,62) e para os não portadores, de 3,5 (SD \pm 3,55), com $p=0,678$ (Gráfico 2).

Os valores médios de antes e de depois do tratamento periodontal referentes ao SLEDAI do grupo de portadores de periodontite não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Após o tratamento periodontal o valor médio do SLEDAI aumentou de 3,5 (SD \pm 1,76) para 3,83 (SD \pm 2,23), com $p = 0,705$ (Gráfico 3).

5.2 ACHADOS PERIODONTAIS

A avaliação periodontal de todos os portadores de LES revelou que as porcentagens médias de sítios com profundidades menores do que 4 mm foram de 94,40% (SD \pm 10,87), entre 4 e 6 mm foi de 5,22% (SD \pm 10,07) e maior do que 6 mm foi de 0,38% (SD \pm 0,92). Além disso, as porcentagens médias de sítios com sangramento à sondagem e com placa bacteriana visível foram, respectivamente, 8,79% (SD \pm 7,48) e 22,70% (SD \pm 26,32) (Gráfico 4). Foram diagnosticados como portadores de periodontite sete participantes, os quais apresentaram sítios com profundidade de sondagem maior de que 3 mm. Dentre esses, três pacientes possuíam sítios com sondagem superior a 6 mm. O esquema 4 mostra condição periodontal de cada participante.

Dos sete portadores de periodontite, seis foram submetidos ao tratamento periodontal. Não foi possível realizar o tratamento periodontal em um paciente portador de periodontite porque neste o LES se agravou sendo necessário alterar a sua medicação e retirá-lo do estudo. Quando comparados os valores das variáveis periodontais analisadas antes e depois do tratamento periodontal dos pacientes que se submeteram a essa terapia odontológica, foram encontrados dados estatisticamente significativos para as porcentagens de sítios com profundidades menores do que 4 mm e entre 4 e 6 mm, com sangramento à sondagem e com placa bacteriana visível (Gráfico 5). A porcentagem média de sítios com profundidades de sondagem menores do que 4 mm aumentou, após o tratamento periodontal, de 88,6% (SD ± 14,84) para 98,72% (SD ± 1,58), com $p = 0,028$. Houve redução da porcentagem de sítios com profundidade de sondagem entre 4 e 6 mm após o tratamento periodontal, passando de 10,45% (SD ± 13,64) para 1,14% (SD ± 1,36), com $p = 0,028$. A porcentagem de sítios com profundidade maior do que 6 mm apresentou uma redução estatisticamente não significativa após o tratamento periodontal, passando de 0,95% (SD ± 1,31) para 0,15% (SD ± 0,36), com $p = 0,109$. As porcentagens de sítios com placa bacteriana e com sangramento à sondagem reduziram de forma estatisticamente significativa, passando, respectivamente, de 31,97% (SD ± 33,99) para 4,39% (SD ± 7,31) e de 9,83% (SD ± 5,80) para 1,75% (SD ± 1,72), com $p = 0,028$ em ambos os casos.

5.3 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE PCR

A avaliação dos níveis de PCR foi feita pelo ensaio de alta sensibilidade. Os valores obtidos de todos os pacientes na avaliação inicial variaram entre 0,6 mg/l a 11,2 mg/l. Cinco pacientes apresentaram níveis séricos de PCR superiores a 3 mg/l. Os níveis de PCR para cada paciente são ilustrados no gráfico 6.

Quando comparados os níveis dessa proteína entre os grupos de portadores e de não portadores de periodontite, não houve diferença estatisticamente significativa, sendo, respectivamente, de 3,94 mg/l (SD ± 3,92) e de 3,35 mg/l (SD ± 3,34), com $p=0,49$ (Gráfico 7).

Os valores médios de antes e de depois do tratamento periodontal referentes ao indicador sistêmico de atividade inflamatória PCR não apresentaram

diferença estatisticamente significativa. Após o tratamento periodontal o valor médio do nível de PCR reduziu de 4,2 mg/l (SD \pm 4,23) para 2,92 mg/l (SD \pm 2,16), com $p = 0,916$ (Gráfico 8).

5.4 ANÁLISE DE CORRELAÇÕES

O coeficiente de Spearman foi calculado para avaliar as correlações entre as variáveis clínicas periodontais, o nível sérico de PCR, o SLEDAI e os descritores laboratoriais que compõem o SLEDAI.

Não houve correlação significativa entre o valor do SLEDAI e a condição periodontal dos pacientes. No esquema 5 são mostrados os coeficientes de correlação Spearman entre SLEDAI e as porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm, com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem. Em todos os casos, obteve-se $p > 0,05$. Apesar de não ter sido estatisticamente significativa, foi verificada ainda uma correlação negativa entre o valor do SLEDAI e a porcentagem de sítios com menos de 4 mm de profundidade de sondagem e uma correlação positiva entre o escore do SLEDAI e a porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm.

Não foi encontrada correlação significativa entre os valores iniciais de PCR e do SLEDAI e entre os valores iniciais de PCR e a condição periodontal. No esquema 6 estão expressos os coeficientes de correlação de Spearman entre essas variáveis e os respectivos valores de “p”. Em nenhum caso, obteve-se $p < 0,05$. Embora não tenha sido estatisticamente significativa, foi encontrada uma correlação negativa entre o nível sérico de PCR e a porcentagem de sítios periodontais com menos de 4 mm de profundidade e uma correlação positiva entre tal nível e a porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm.

Quando determinado o coeficiente de correlação de Spearman entre a condição periodontal e os indicadores laboratoriais analisados na elaboração do SLEDAI, foi encontrada correlação significativa entre os níveis de C3 e a porcentagem de sítios com placa visível. Para as demais variáveis do SLEDAI, não foram encontradas correlações quando utilizado o mesmo teste. No esquema 7 são apresentados os coeficientes de correlação de Spearman entre essas variáveis.

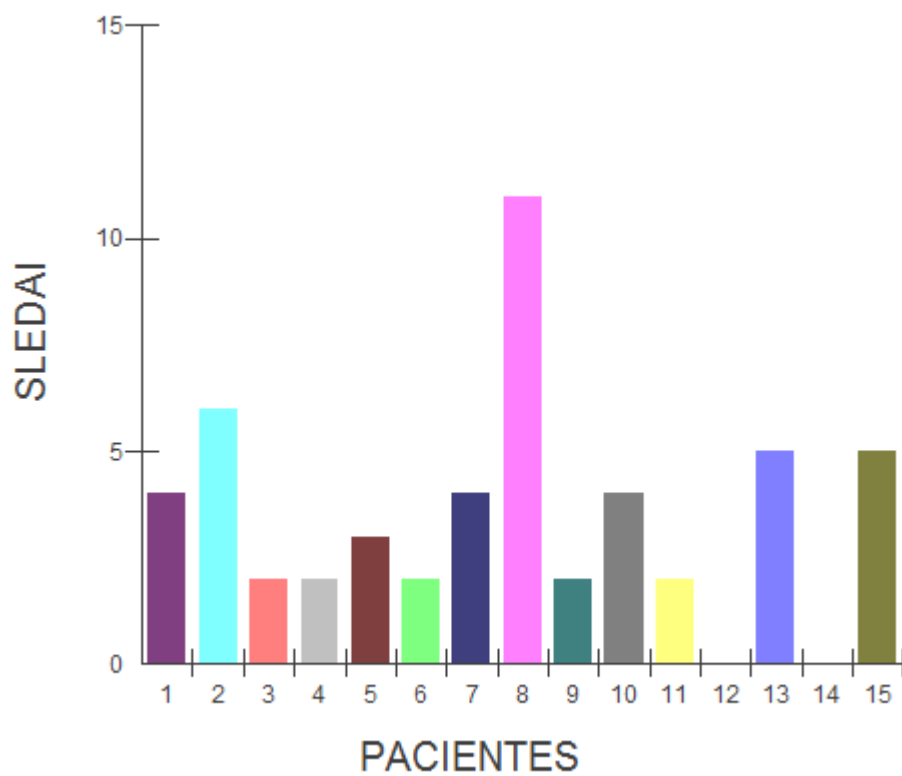


Gráfico 1 - Valores do SLEDAI obtidos na avaliação inicial dos pacientes portadores de LES (n=15).

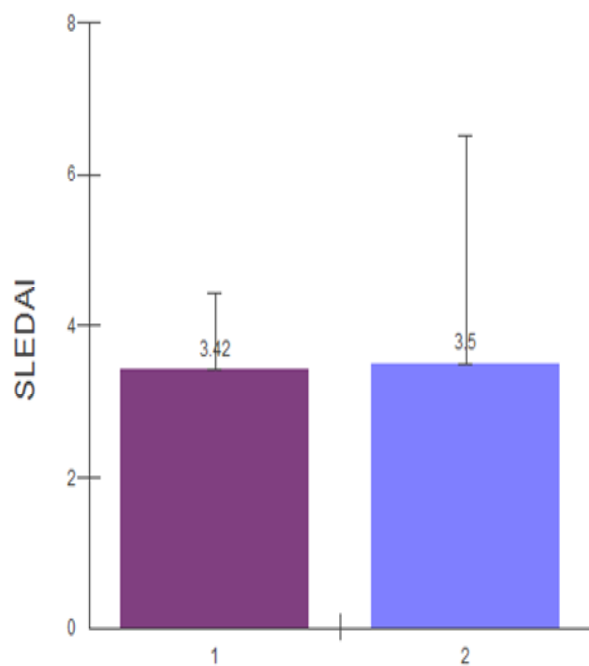


Gráfico 2 - Valores médios do SLEDAI obtidos dos grupo de portadores (grupo 1; n=7) e de não portadores (grupo 2; n=8) de periodontite.

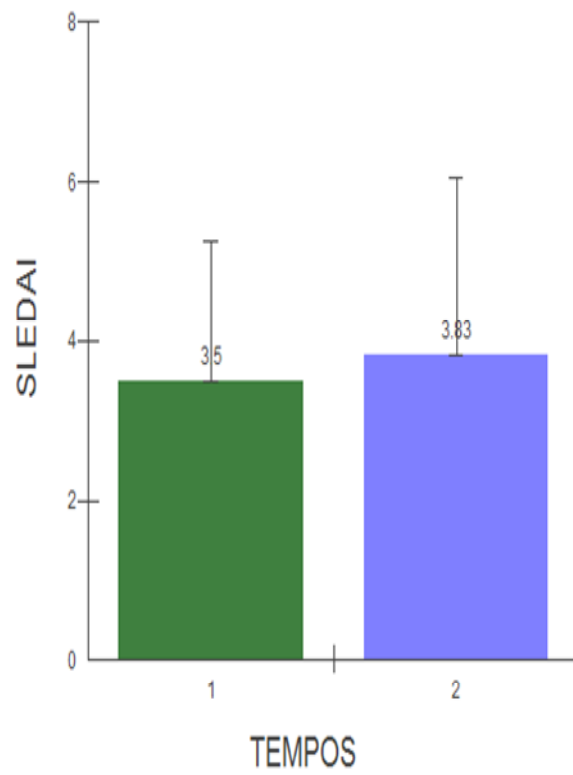


Gráfico 3 - Valores médios do SLEDAI obtidos do grupo de portadores de periodontite antes (1) e após (2) o tratamento periodontal.

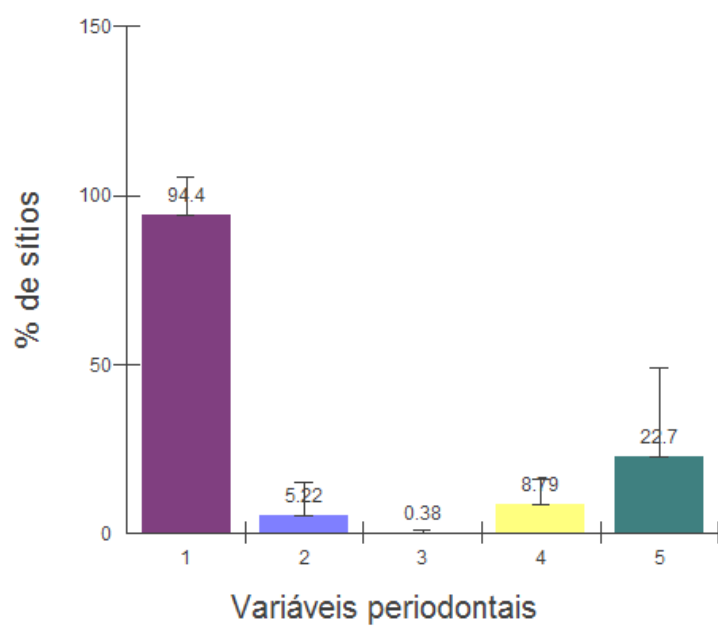


Gráfico 4 - Porcentagens médias de sítios periodontais com profundidades menor do que 4 mm (1), entre 4 e 6 mm (2), maior do que 6 mm (3), com sangramento à sondagem (4) e com placa bacteriana visível (5) dos portadores de LES (n=15).

Esquema 4 - Condição periodontal encontrada na avaliação inicial.

Paciente	Porcentagem de sítios com menos de 4 mm	Porcentagem de sítios entre 4 e 6 mm	Porcentagem de sítios com mais de 6 mm	Porcentagem de sítios com placa bacteriana visível	Porcentagem de sítios com sangramento à sondagem
1	96,70	3,30	0,00	16,70	2,00
2	93,48	5,80	0,72	21,74	15,94
3	89,47	8,77	1,76	25,44	6,14
4	94,44	5,56	0,00	6,17	12,35
5	84,37	15,63	0,00	57,29	28,65
6	98,55	1,45	0,00	21,74	6,52
7	100,00	0,00	0,00	37,12	3,03
8	100,00	0,00	0,00	2,47	7,41
9	100,00	0,00	0,00	1,33	1,33
10	100,00	0,00	0,00	23,89	7,78
11	100,00	0,00	0,00	13,89	2,78
12	100,00	0,00	0,00	0,00	0,67
13	100,00	0,00	0,00	7,33	8,00
14	100,00	0,00	0,00	5,26	13,16
15	58,97	37,82	3,21	100,00	16,03

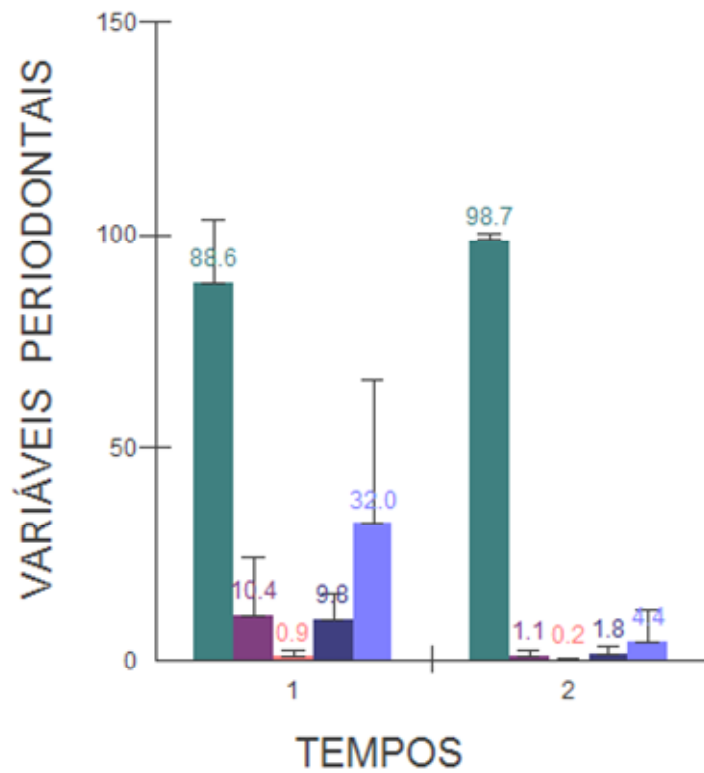


Gráfico 5 - Porcentagens médias de sítios com profundidades menores do que 4 mm (■), entre 4 e 6 mm (■), maior do que 6 mm (■), com sangramento à sondagem (■) e com placa bacteriana (■) visível obtidas antes e depois do tratamento periodontal do grupo de portadores de periodontite.

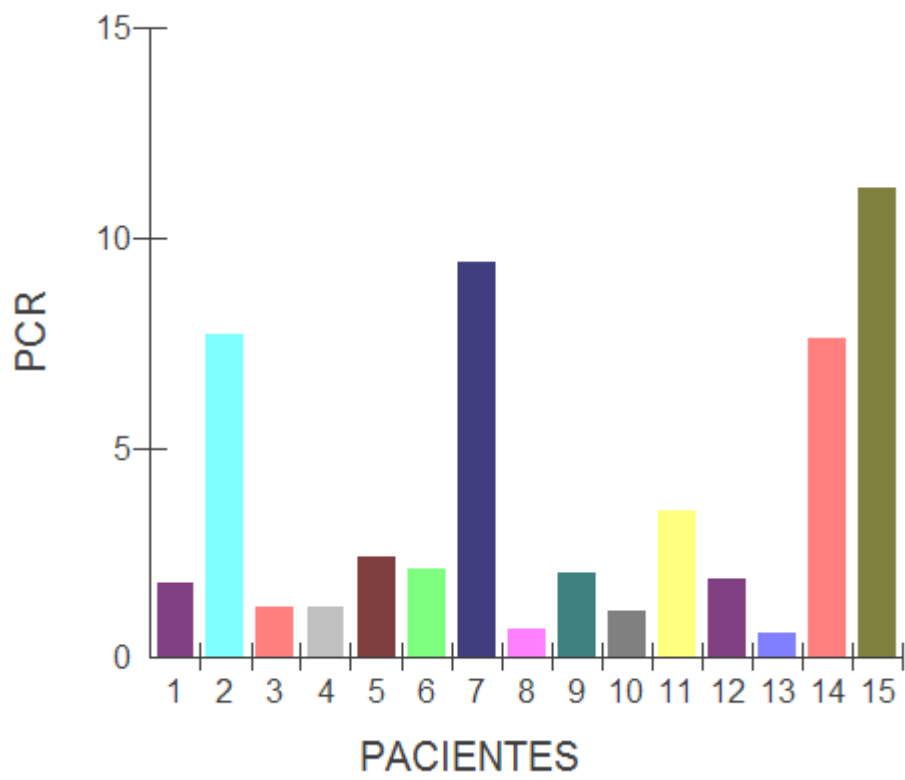


Gráfico 6 - Níveis séricos iniciais de PCR dos portadores de LES; n=15.

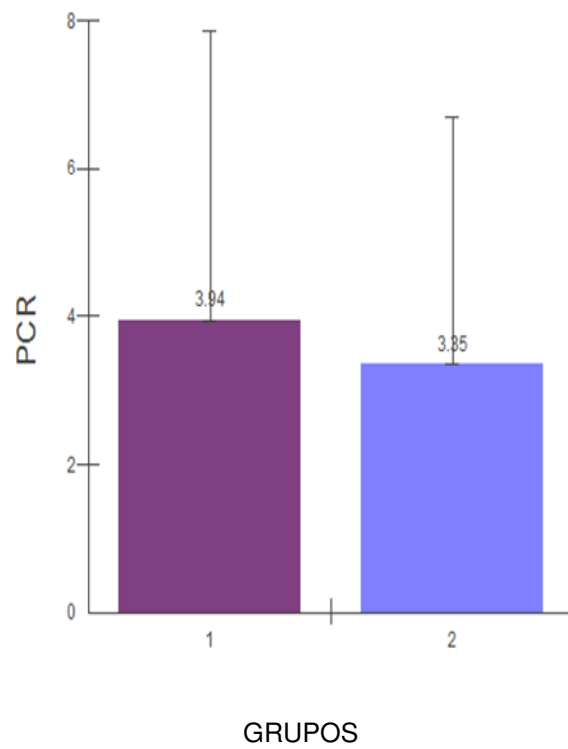


Gráfico 7 - Valores médios dos níveis de PCR obtidos dos grupos de portadores (grupo 1) e de não portadores (2) de periodontite.

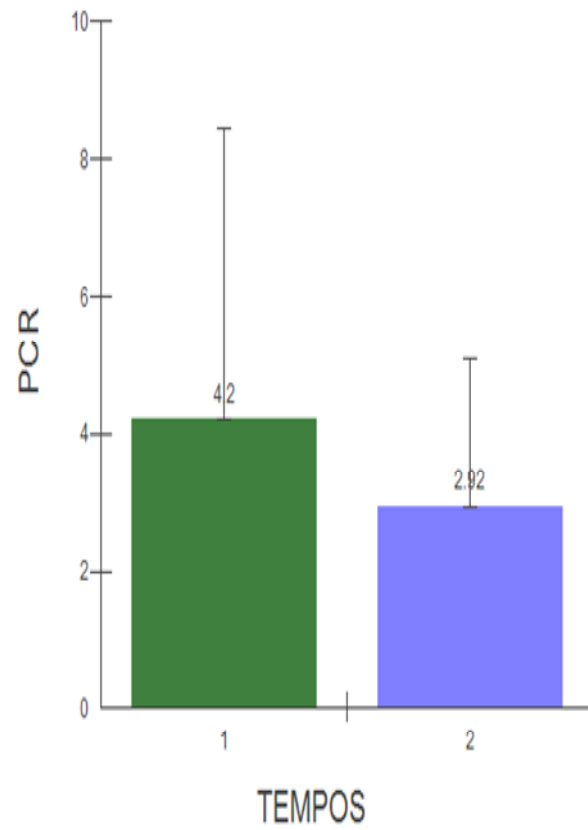


Gráfico 8 - Valores médios de PCR sérica obtidos do grupo de portadores de periodontite antes (1) e após (2) o tratamento periodontal.

Esquema 5 - Coeficiente de correlação de Spearman entre SLEDAI e as porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem.

Parâmetro periodontal clínico	Porcentagem de sítios com menos de 4 mm	Porcentagem de sítios entre 4 e 6 mm	Porcentagem de sítios com mais de 6 mm	Porcentagem de sítios com placa bacteriana visível	Porcentagem de sítios com sangramento à sondagem
Coeficiente de correlação de Spearman	- 0,178	0,178	0,29	0,36	0,37
Valor de "p"	0,57	0,57	0,30	0,19	0,17

Esquema 6 - Coeficiente de correlação de Spearman entre PCR e SLEDAI e porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem.

Variável analisada	SLEDAI	Porcentagem de sítios com menos de 4 mm	Porcentagem de sítios entre 4 e 6 mm	Porcentagem de sítios com mais de 6 mm	Porcentagem de sítios com placa bacteriana visível	Porcentagem de sítios com sangramento à sondagem
Coeficiente de correlação de Spearman	-0,09	-0,27	0,27	0,34	0,41	0,22
Valor de "p"	0,75	0,32	0,32	0,22	0,13	0,44

Esquema 7 - Coeficiente de correlação de Spearman (Coef.) entre os indicadores do SLEDAI as e porcentagens de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm, entre 4 e 6 mm e maior do que 6 mm, com placa bacteriana visível e com sangramento à sondagem.

Variável		Porcentagem de sítios com menos de 4 mm	Porcentagem de sítios entre 4 e 6 mm	Porcentagem de sítios com mais de 6 mm	Porcentagem de sítios com placa bacteriana visível	Porcentagem de sítios com sangramento à sondagem
Hematúria	Coef.	0,374	-0,374	-0,492	0,146	-0,293
	"p"	0,170	0,170	0,063	0,604	0,289
Proteinúria	Coef.	0,033	-0,033	-0,130	0,088	0,161
	"p"	0,907	0,907	0,643	0,756	0,558
Piúria	Coef.	0,441	-0,441	-0,413	0,005	0,027
	"p"	0,100	0,100	0,126	0,985	0,924
C3	Coef.	0,294	-0,294	-0,087	-0,570	-0,200
	"p"	0,287	0,287	0,758	0,026*	0,475
C4	Coef.	0,190	-0,190	0,033	-0,415	-0,061
	"p"	0,498	0,498	0,907	0,124	0,830
CH100	Coef.	0,025	-0,025	0,023	-0,375	0,025
	"p"	0,929	0,929	0,935	0,168	0,930
Anti-DNA	Coef.	-0,249	0,249	0,263	0,155	0,273
	"p"	0,370	0,370	0,343	0,581	0,342
Leucócitos	Coef.	-0,190	0,190	0,350	-0,118	0,059
	"p"	0,498	0,498	0,201	0,675	0,835
Trombócitos	Coef.	0,196	-0,196	0,105	0,045	0,186
	"p"	0,485	0,485	0,710	0,874	0,508

* Correlação negativa estatisticamente significativa entre o nível sérico de C3 e a porcentagem de sítios com placa bacteriana visível

6 DISCUSSÃO

De uma maneira geral, os portadores de LES que participaram do atual estudo apresentaram uma boa condição periodontal. As porcentagens de sítios periodontais com profundidades de sondagem menor do que 4 mm foi de 94,40% (SD \pm 10,87), entre 4 e 6 mm foi de 5,22% (SD \pm 10,07) e maior do que 6 mm foi de apenas 0,38% (SD \pm 0,92). Além disso, as porcentagens médias de sítios com sangramento à sondagem e com placa bacteriana visível foram, respectivamente, 8,79% (SD \pm 7,48) e 22,70% (SD \pm 26,32). Foram diagnosticados como portadores de periodontite sete participantes, os quais apresentaram sítios com profundidade de sondagem de mais de 3 mm. Dentre esses, somente três pacientes possuíam sítios com sondagem superior a 6 mm. A porcentagem de indivíduos portadores de periodontite no presente estudo foi de 46,7%, consideravelmente menor do que a taxa de 93,8% de ocorrência de periodontite em portadores de LES do trabalho de Rhodus e Johnson (1990). Kobayashi et al. (2003) diagnosticaram periodontite em 70% dos 60 portadores de LES participantes do seu estudo. Novo et al. (1999) encontraram quadro de periodontite em 60% dos portadores de LES examinados, uma incidência da doença mais próxima daquela verificada no nosso trabalho. Souza (2006) avaliou 16 portadores de LESJ e, como nós, encontrou uma boa condição periodontal nesses indivíduos, embora as porcentagens de sítios periodontais com sangramento à sondagem (33,2% \pm 15,7) e com placa bacteriana visível (33,1% \pm 18,8) tenham sido maiores do que as apresentadas pelos portadores de LES do nosso estudo.

A literatura cita os medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores empregados contra o LES ora como possíveis protetores contra a destruição periodontal (MUTLU et al., 1993) ora como fatores que ao deprimirem a resposta imune favorecerem a atuação das bactérias periodontopatogênicas (NAGLER et al., 1999; MEYER et al., 1997). A grande variação dos tipos e das dosagens dos medicamentos utilizados pelo grupo de pacientes do presente estudo impossibilitou a análise de uma possível relação entre a terapia imunossupressora contra o LES e a condição periodontal. No entanto, é possível que o tratamento contra o LES recebido por esses indivíduos tenha atuado como um fator protetor contra a doença periodontal de modo a não ser encontrada condição periodontal grave. Além disso,

Meyer et al. (2000) afirmaram que pacientes imunocomprometidos controlados não possuem alterações periodontais significativas. É possível que esse seja o caso dos participantes do nosso estudo, ou seja, que tais indivíduos sejam imunocomprometidos controlados e que por isso não tenham apresentado alterações periodontais significativas.

Após o tratamento periodontal dos portadores de periodontite, houve alteração estatisticamente significativa das porcentagens de sítios com profundidades menores do 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. A porcentagem de sítios com profundidade maior do que 6 mm também apresentou uma redução após o tratamento periodontal, porém esta não foi estatisticamente significativa. A falta de significância na redução da porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior do que 6 mm possivelmente é decorrente da existência de um pequeno percentual de sítios com tal profundidade mesmo antes do tratamento periodontal. Os dados observados no estudo sugerem que os portadores de LES respondem de forma adequada ao tratamento periodontal convencional. Não há na literatura estudo em que portadores de LES tenham recebido tratamento periodontal para que façamos uma comparação com os dados aqui encontrados. Ribeiro, Leão e Novaes (2005) realizaram tratamento periodontal em portadores de artrite reumatóide, também uma doença autoimune possivelmente relacionada com a doença periodontal. Nesse trabalho, foi encontrada uma melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais nos indivíduos que receberam instrução de higiene bucal, raspagem supragengival e raspagem e alisamento radiculares, indicando uma boa resposta ao tratamento periodontal.

A avaliação dos níveis séricos de PCR revelou valores entre 0,6 mg/l e 11,2 mg/l. Cinco pacientes apresentaram níveis séricos de PCR superiores a 3 mg/l, considerado como valor de referência de normalidade.

Quando comparados os níveis dessa proteína entre os grupos de portadores e de não portadores de periodontite, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Também a correlação entre os parâmetros periodontais clínicos e os níveis de PCR não foi estatisticamente significativa. Não há na literatura dados disponíveis sobre a relação entre os níveis séricos de PCR e a condição periodontal em portadores de LES, mas somente em indivíduos

sistemicamente saudáveis ou portadores de outra condição sistêmica. Dessa forma, os dados da presente pesquisa estão de acordo com os estudos de Bretz et al. (2005), de Czerniuk et al. (2006) e de Yamazaki et al. (2005), que não encontraram associação entre a extensão da doença periodontal e os níveis plasmáticos de PCR. Por outro lado, Ebersole et al. (1997) relataram níveis séricos de PCR aumentados em portadores de periodontite do adulto (PA) quando comparados com controles saudáveis sendo que tais níveis eram mais elevados em indivíduos com doença periodontal mais agressiva. Também Loss et al. (2000) encontraram maiores níveis de PCR nos portadores de periodontite generalizada do que nos portadores de periodontite localizada. Estes apresentaram maiores níveis desse marcador do que os controles saudáveis. Correlação significativa entre os níveis séricos de PCR e a extensão e a severidade da doença periodontal também foi relatada por D'aiuto, Ready e Tonetti (2004), por Dye et al. (2005), por Pitiphat et al. (2008) e por Slade et al. (2000).

Embora não tenha sido estatisticamente significativa, foi encontrada uma correlação negativa entre o nível sérico de PCR e a porcentagem de sítios periodontais com menos de 4 mm de profundidade e uma correlação positiva entre tal nível e a porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm. Essa observação sugere uma tendência para a existência de relação entre a condição periodontal e o nível sérico de PCR: à medida que o nível sérico de PCR aumenta a condição periodontal se agrava com diminuição da porcentagem de sítios com profundidade de sondagem menor do que 4 mm e aumento da porcentagem daqueles com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm.

O tratamento periodontal instituído nos participantes do estudo resultou em uma redução da média dos níveis séricos de PCR, embora essa alteração não tenha sido estatisticamente significativa. Acreditamos ser possível que a doença periodontal apresentada pelos participantes do estudo não tenha sido grave o suficiente para influenciar de forma significativa os níveis séricos de PCR ou para que o tratamento periodontal resultasse em alteração também significativa desses níveis.

Mais uma vez, não existem na literatura dados sobre a influência do tratamento periodontal nos níveis séricos de PCR em portadores de LES. A comparação dos dados obtidos no nosso estudo com aqueles disponíveis na literatura se torna prejudicada porque estes se referem a indivíduos sistemicamente

saudáveis ou com outra condição sistêmica diferente do LES, como diabetes e distúrbios cardíco-vasculares. Além disso, diferenças na metodologia empregada podem ser responsáveis por divergências nos níveis de PCR entre os estudos. Não há, por exemplo, um consenso sobre qual deveria ser o período aguardado após a realização do tratamento periodontal para que se fizesse a reavaliação dos níveis de PCR. No estudo de D'aiuto et al. (2004) foi observada elevação significativa dos níveis de PCR no primeiro dia após o tratamento periodontal com permanência desses níveis nos terceiro, quinto e sétimo dias e retorno ao valor inicial no trigésimo. Ao contrário dos dados da presente pesquisa, Mattila et al. (2002) e D'aiuto et al. (2004) observaram redução significativa nos níveis de PCR, sendo que no estudo de Mattila et al. (2002) essa verificação foi feita seis semanas após o tratamento periodontal e no de D'aiuto et al. (2004), apenas seis meses após o término do tratamento periodontal. Como no presente estudo, Ide et al. (2003) encontraram redução estatisticamente não significativa dos níveis séricos de PCR após seis semanas do término do tratamento periodontal e Yamazaki et al. (2005) observaram que três meses após o tratamento periodontal, apesar de existir uma tendência à redução dos níveis séricos de PCR, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de tais níveis obtidos antes e após o tratamento periodontal. O estudo de Ebersole et al. (1997) reforça a idéia de que a metodologia empregada pelos trabalhos pode influenciar os dados obtidos no que se refere ao efeito do tratamento periodontal sobre os níveis séricos de PCR. Esses autores encontraram redução dos níveis de PCR nos indivíduos que receberam tratamento periodontal mecânico associado a AINES, enquanto nos indivíduos que receberam apenas tratamento mecânico, os níveis de PCR permaneceram elevados.

A influência da doença periodontal e do seu tratamento sobre os níveis séricos de PCR permanece indefinida. Para Ebersole et al. (1997) e Yamazaki et al. (2005) não há evidência de que o tratamento periodontal por si só melhora significativamente os níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos, inclusive da PCR. Já D'aiuto et al. (2004) afirmaram que a periodontite pode contribuir para a inflamação sistêmica e para Mattila et al. (2002) e D'aiuto, Ready e Tonetti (2004) o tratamento da periodontite reduz os níveis séricos de PCR e, possivelmente, também diminui o seu risco para doença cardíco-vascular.

Não foi encontrado na literatura qualquer estudo sobre uma possível

relação entre condição periodontal e atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico em indivíduos adultos. Um trabalho com adolescentes portadores de lúpus eritematoso sistêmico juvenil não encontrou relação entre a profundidade de sondagem periodontal e a atividade de doença no LES (SOUZA, 2006). Do mesmo modo, no presente estudo não foi verificada associação significativa entre a condição periodontal e a atividade de doença do LES determinada pelo SLEDAI. Além disso, quando os descritores do SLEDAI foram analisados separadamente, somente o nível de C3 apresentou uma correlação negativa estatisticamente significativa com a porcentagem de sítios com placa bacteriana visível. Essa correlação sugere que à medida que a quantidade de placa bacteriana aumenta, o nível sérico de C3 diminui, o que pode se relacionar à presença de atividade inflamatória sistêmica com consumo de C3. Apesar de não ter sido estatisticamente significativa, foi verificada ainda uma correlação negativa entre o valor do SLEDAI e a porcentagem de sítios com menos de 4 mm de profundidade de sondagem e uma correlação positiva entre o escore do SLEDAI e a porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm. Essa observação sugere haver uma tendência para a existência de relação entre a condição periodontal e a atividade de doença do LES uma vez que ela indica que à medida que o valor do SLEDAI aumenta (e o LES torna-se mais grave) a porcentagem de sítios com profundidade menor do que 4 mm diminui e maior ou igual a 4 mm aumenta, indicando que a doença periodontal também se mostra mais severa.

Há na literatura estudos que relatam que o tratamento periodontal pode favorecer o controle glicêmico em diabéticos (SANCHEZ, ALMEIDA e MARTINEZ, 2007), reduzir o risco para doenças cárdio-vasculares (MATTILA et al., 2002; D'AIUTO, READY e TONETTI, 2004), reduzir a atividade inflamatória sistêmica em portadores de artrite reumatóide (RIBEIRO, LEÃO e NOVAES, 2005) e em indivíduos sistemicamente saudáveis (YAMAZAKI et al., 2005). Não existe, no entanto, estudo com portadores de LES que foram submetidos a tratamento periodontal para que tenhamos dados sobre a influência dessa terapia odontológica na atividade de doença do LES. Os dados do nosso estudo não indicam existir alteração significativa na atividade de doença do LES determinada através do SLEDAI. Porém, é necessário que consideremos o tamanho reduzido da amostra de pacientes que submeteram-se ao tratamento periodontal e a possibilidade de que dados diferentes sejam encontrados se um estudo similar com maior número de

pacientes for desenvolvido.

7 CONCLUSÕES

- Na avaliação da condição periodontal dos portadores de LES houve um predomínio de sítios periodontais saudáveis de acordo com os parâmetros periodontais clínicos utilizados;
- O nível sérico de PCR e o valor do SLEDAI se correlacionaram de forma negativa com a porcentagem de sítios periodontais com menos de 4 mm de profundidade de sondagem e de forma positiva com a porcentagem de sítios periodontais com 4 mm ou mais de profundidade de sondagem. Apesar de não terem sido estatisticamente significativos, esses dados sugerem a existência de correlação entre condição periodontal e inflamação sistêmica nos portadores de LES;
- O nível sérico de C3, cujo consumo indica atividade inflamatória sistêmica, apresentou correlação negativa estatisticamente significativa com a porcentagem de sítios com placa bacteriana visível;
- Os portadores de LES e de periodontite crônica apresentaram uma resposta favorável ao tratamento periodontal convencional, evidenciada pela melhora dos parâmetros periodontais clínicos de doença periodontal;
- O tratamento periodontal convencional realizado nos portadores de LES e de periodontite crônica não influenciou de maneira estatisticamente significativa o valor médio do SLEDAI;
- O tratamento periodontal convencional realizado nos portadores de LES e de periodontite crônica foi capaz de reduzir em aproximadamente 30% os níveis séricos de PCR, embora tal redução não tenha sido estatisticamente significativa com nível de significância $p < 0,05$. Esse dado sugere que a terapia periodontal atua sobre a resposta inflamatória sistêmica.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHSAN, H.; ALI, A.; ALI, R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. **Clin Exp Immunol**, London, v. 131, n. 3, p. 398-404, mar. 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Epidemiology of Periodontal Diseases. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 67, n. 9, p. 935-45, sept.1996.

BARNES, E. V. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. **Lupus**, Houndmills, v. 14, n. 8, p. 576-582, aug. 2005.

BASCONES, A. et al. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontics**, Chicago, v. 35, n. 9, p. 706-716, sept. 2004.

BENSELER, S. M. et al. Systemic lupus erythematosus. In: LAXER, R. M. **Pediatric Rheumatology**. EUA: The clinics.com, 2005, cap. 52, p. 443-467.

BERGLUNDH, T.; DONATI, M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32 (Suppl. 6), p. 87-107, oct. 2005.

BEZERRA, E. L. M. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. **Rev Bras Reumatol**, Campinas, v. 45, n. 6, p. 339-342, nov./dez. 2005.

BIJL, M. et al. Serum amyloid P component levels are not decreased in patients with systemic lupus erythematosus and do not rise during an acute phase reaction. **Ann Rheum Dis**, London, v. 63, n. 7, p. 831-835, july 2004.

BIJL, M.; KALLENBERG, C. G. M. Ultraviolet light and cutaneous lupus. **Lupus**, Houndmills, v. 15, n. 11, p. 724-727, nov. 2006.

BITTENCOURT, M. S. P.; FIGUEREDO, C. M. S.; FISCHER, R. G. A influência do tratamento periodontal não cirúrgico sobre células sanguíneas, perfil lipídico e glicemia de pacientes portadores de periodontite crônica. **Rev Ciênc Méd Biol**, Salvador, v. 3, n. 1, p. 60-68, jan./jun. 2004.

BOMBARDIER, C. et al. Derivation of the SLEDAI – a Disease Activity Index for Lupus Patients. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 35, n. 6, p. 630-640, june 1992.

BORGES-YÁÑEZ, S. A.; IRIGOYEN-CAMACHO, M. E.; MAUPOME, G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 33, n. 3, p. 184-194, mar. 2006.

BORRELL, L.N.; PAPAPANOU, P.N. Analytical epidemiology of periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32 (Suppl. 6), p. 132-158, oct. 2005.

BRETZ, W. A. et al. Systemic Inflammatory Markers, Periodontal Diseases, and Periodontal Infections in an Elderly Population. **J Am Geriatr Soc**, New York, v. 53; n. 9, p. 1532-1537, sept. 2005.

BRUNNER, H. I. et al. Sensitivity of systemic lúpus erythematosus disease activity index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 42, n. 7, p. 1354-1360, july 1999.

CARREÑO, L. et al. Treatment options for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. **Paediatr Drugs**, Wellington, v. 4, n. 4, p. 241-256, apr. 2002.

CARVALHO, J. F. et al. C-Reactive Protein and its implications in Systemic Lupus Erythematosus. **Acta Reumatol Port**, Lisboa, v. 32, n. 4, p. 317-322, oct.-dec. 2007.

CAÚLA, A. L.; FISCHER, R. G. Relação entre a proteína C-reativa sistêmica e a doença periodontal. **Periodontia**, Rio de Janeiro, v.14, n. 3, p. 18-24, 2004.

CHAN, O. T. M.; MADAIO, M. R.; SHLOMCHIK, M. J. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. **Immunol Rev**, Copenhagen, v. 169, n. 1, p. 107-121, june1999.

CHILDS, S. G. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. **Orthop Rev**, Lawrenceville, v. 25, n. 2, p. 140-145, mar./apr. 2006.

COOK, H. T.; BOTTO, M. Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Nat Clin Pract Rheumato**, New York, v. 2, n. 6, p. 330-337, june 2006.

CZERNIUK, M. R. et al. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 33, n. 6, p. 415-420, june 2006.

D'AIUTO, F. et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. **J Dent Res**, Washington, v. 83, n. 2, p. 156-60, feb. 2004.

D'AIUTO, F.; READY, D.; TONETTI, M. S. Periodontal disease and C-reactive protein- associated cardiovascular risk. **J Periodont Res**, Copenhagen, v. 39, n. 4, p. 236-241, aug. 2004.

DANCHENKO, N.; SATIA, J. A.; ANTHONY, M. S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. **Lupus**, Houndmills, v. 15, n. 5, p. 308-318, may 2006.

DAVAS, E. M. et al. Serum IL-6, TNFa, p55 srTNFa, p75 srTNFa, srIL-2a Levels and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Clin Rheumatol**, Brussels, v.18, n. 1, p. 17-22, jan. 1999.

DENNISON, D. K.; VAN DYKE, T. E. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, n. 1, p. 54-78, june 1997.

DOLAN, T. A. et al. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 24, n. 4, p. 223-232, apr. 1997.

DYE, B. A. et al. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32, n. 12, p. 1189-1199, dec. 2005.

EBERSOLE, J. L. et al. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. **Clin Exp Immunol**, London, v. 107, n. 2, p. 347-352, feb. 1997.

EBERSOLE, J. L.; CAPPELLI, D.; HOLT, S. C. Periodontal disease: to protect or not to protect is the question? **Acta Odontol Scand**, Oslo, v. 59, n. 3, p. 161-166, june 2001.

FABER-ELMANN, A. et al. Activity of matrix metalloproteinase-9 is elevated in sera of patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Immunol**, London, v. 127, n. 2, p. 393-398, feb. 2002.

FIGUEREDO, C. M. S. et al. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing protease activity in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 31, n. 8, p. 615-619, aug. 2004.

_____. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. **Oral Health Prev Dent**, New Malden, v. 6, n. 1, p. 75-81, 2008.

FIGUEREDO, M. A. et al. Autoantibodies against C-reactive protein: clinical associations in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. **J Rheumatol**, Toronto, v. 33, n. 10, p. 1980-1986, oct. 2006.

GARCIA, R. I.; HENSHAW, M. M.; KRALL, E. A. Relationship between periodontal disease and systemic health. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 25, n. 1, p. 21-36,

feb. 2001.

GOLBUS, J. et al. Increased immunoglobulin response to γ -interferon by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Immunol Immunopathol**, New York, v. 46, n. 1, p. 129-140, jan. 1998.

GOLD, S. I. Root canal calcification associated with prednisone therapy: a case report. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 119, n. 4, p. 523-525, oct. 1989.

GOLDIE, M. P. C-reactive protein, cardiovascular disease, and periodontal disease. **Int J Dent Hyg**, Oxford, v. 2, n. 3, p. 139-141, aug. 2004.

GONZALES, T. S.; COLEMAN, G. C. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 21, n. 1, p. 21-105, oct. 1999.

GOVONI, M. et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy. **Lupus**, Houndmills, v. 15, n. 2, p. 110-113, feb. 2006.

GREENSTEIN, G.; HART, T. C. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 73, n. 2, p. 231-247, feb. 2002.

GRIFFITHS, B.; MOSCA, M.; GORDON, C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, London, v. 19, n. 5, p. 685-708, oct. 2005.

GUSTAFSSON, A.; ASMAN, B.; BERGSTROM, K. Priming response to inflammatory mediators in hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontitis. **Oral Dis**, Houndmills, v. 3, n. 3, p. 167-171, may 1997.

HEITZ-MAYFIELD, L. J. A. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32 (Suppl. 6), p. 196-209, oct. 2005.

HERSCHFUS, L. Lupus erythematosus. **J Oral Med**, New York, v. 27, n. 1, p. 12-18, jan./mar. 1972.

HESSELINK, D. A.; AARDEN, L. A.; SWAAK, A. J. Profiles of the acute-phase reactants C-reactive protein and ferritin related to the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. **Scand J Rheumatol**, Stockholm, v. 32, n. 3, p. 151-155, 2003.

HOFFMAN, R. W. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Clin Immunol**, Orlando, v. 113, n. 1, p. 4-13, oct. 2004.

HOOKS, J. J.; MOUTSOPOULOS, H. M.; NOTKINS, A. L. Circulating interferon in human autoimmune diseases. **Tex Reports Biol Med**, Galveston, v. 41, p. 164-168, 1981-1982.

HOSCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 4, n. 9, p. 83-85, sept.1997.

IDE, M. et al. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 30, n. 4, p. 334-340, apr. 2003.

ISENBERG, D. A. BILAG, SLEDAI, SIS, ECLAM, WAM, SLAM Thank you MAM. **Lupus**, Houndmills, v. 16, n. 11, p. 849-851, nov. 2007.

JAWORSKI, C. P. et al. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 43, n. 1, p. 43-46, jan. 1985.

JENSEN, J. L. et al. Oral and sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 28, n. 7, p. 317-22, aug. 1999.

JIN, O. et al. Innate immunity and systemic lupus erythematosus. **APLAR J Rheumatol**, Oxford, v. 9, n. 4, p. 359-364, dec. 2006.

KANTARCI, A.; OYAIZU, K.; VAN DYKE, T. E. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 74, n. 1, p. 66-75, jan. 2003.

KARIM, M. Y. Immunodeficiency in the lupus clinic. **Lupus**, Houndmills, v. 15, n. 3, p. 127-131, mar. 2006.

KINANE, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 25, n. 1, p. 8-20, feb. 2001.

KINANE, D. F.; LINDHE, J. Patogênese da periodontite. In: LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, cap. 5, p. 128-152.

KOBAYASHI, T. et al. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus in associated with Fcγ receptor polymorphisms. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 74, n. 3, p. 378-384, mar. 2003.

KOSKENMIES, S. et al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus

erythematosus patients with cutaneous manifestations. **Lupus**, Houndmills, v. 17, n. 4, p. 337-347, apr. 2008.

LA FUENTE, H. et al. Innate immune mechanisms in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). **Immunol Lett**, Amsterdam, v. 77, n. 3, p. 175-180, july 2001.

LAGERVALL, M.; JANSSON, L.; BERGSTRÖM, J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 30, n. 4, p. 293-299, apr. 2003.

LALLA, E. et al. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. **J Periodont Res**, Copenhagen, v. 42, n. 3, p. 274-282, june 2007.

LANZARA, G. A.; PROVENZA, J. R.; BONFIGLIOLI, R. Velocidade de hemossedimentação (VHS) de segunda hora: qual o seu valor? **Rev Bras Reumatol**, Campinas, v. 41, n. 4, p. 237-241, jul./ago. 2001.

LAPPIN D. F.; MCGREGOR A. M. P.; KINANE D. F. The systemic immune response is more prominent than the mucosal immune response in the pathogenesis of periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 30, n. 9, p. 778-786, sept. 2003.

LASH, A. A.; LUSK, B. Systemic Lupus Erythematosus in the Intensive Care Unit. **Critic Care Nurs Q**, Frederick, v. 24, n. 2, p. 56-65, apr. 2004.

LOOS, B. G. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 71, n. 10, p. 1528-1534, oct. 2000.

LOSS, B. G. Systemic effects of periodontitis. **Int J Dent Hyg**, Oxford, v. 4, n. 1, p. 34-38, sept. 2006.

MACHTEI, E. E. et al. Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 26, n. 6, p. 374-380, june 1999.

MATTILA, K. et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. **BMC Infect Dis**, London, v. 2, n.30, p. 1-3, 2002.

MEYER, U. et al. Oral manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. **Mund Kiefer Gesichtschir**, Berlin, v. 1, n. 2, p. 90-94, mar. 1997.

_____. Oral findings in three different groups of immunocompromised

patients. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 29, n. 4, p. 153-158, apr. 2000.

MICELI, V. et al. Associação entre a doença periodontal e o lupus eritematoso sistêmico. **R Ciênc Méd Biol**, Salvador, v. 4, n. 2, p. 150-157, maio/ago. 2005.

MIYAUCHI, M. et al. Effect of exogenously applied prostaglandin E2 on alveolar bone loss – Histometric Analysis. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 63, n. 5, p. 405-411, may 1992.

MOLOKHIA, M.; MCKEIGUE, P. Systemic lupus erythematosus: genes versus environment in high risk populations. **Lupus**, Houndmills, v. 15, n. 11, p. 827-832, nov. 2006.

MOSAAD, Y. M. et al. Proinflammatory cytokines (IL-12 and IL-18) in immune rheumatic diseases: relation with disease activity and autoantibodies production. **Egypt J Immunol**, Cairo, v. 10, n. 2, p. 19-26, 2003.

MOSMANN, T. R.; SAD, S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. **Immunol Today**, Cambridge, v. 17, n. 3, p. 138-146, mar. 1996.

MUTLU, S. et al. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. **Community Dent Oral Epidemiol**, Copenhagen, v. 21, n. 3, p. 158-161, june 1993.

NAGLER, R. M. et al. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, Houndmills, v. 8, n. 9, p. 770-772, aug. 1999.

NARES, S. The genetic relationship to periodontal disease. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 32, n. 1, p. 36-49, june 2003.

NERY, E. B. et al. Prevalence of medical problems in periodontal patients obtained from three different populations. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 58, n. 8, p. 564-568, aug. 1987.

NEVILLE, B. W. et al. Doenças dermatológicas. IN: NEVILLE, B. W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, cap. 16, p. 566-569.

NORDERYD, O.; HUGOSON, A. Risk for severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 25, n. 12, p. 1022-2028, dec. 1998.

NOSENT, H.C. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. **J Rheumatol**, Toronto, v. 8, n. 3, p. 539-546, mar. 2001

NOVAK, M. J.; NOVAK, K. F. O Fumo e a Doença Periodontal. In: CARRANZA, F. A., TAKEI, H. H., NEWMAN, M. G. **Periodontia clínica**. 9 ed. Rio de Janeiro:

Guanabara Koogan, 2004, cap. 14, p. 218-224.

NOVO, E. et al. A possible defective estimation of antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus due to the coexistence of periodontitis: preliminary observations. **P R Health Sci J**, San Juan, v. 16, n. 4, p. 369-373, dec. 1997.

_____. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and reumatoid arthritis: a comparative study. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 70, n. 2, p. 185-188, feb. 1999.

NYMAN, S.; LINDHE, J. Exames em pacientes com doença periodontal. In: LINDHE, J., KARRING, T., LANG, N.P. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, cap. 12, p. 271-280.

OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: patogenesis. **Ann Periodontol**, Chicago, v. 1, n. 1, p. 821-878, nov. 1996

OFFENBACHER, S. et al. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 64, n. 5, p. 432-444, may 1993.

PAGE, R. C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of paradigm. **Ann Periodontol**, Chicago, v. 3, n. 1, p. 108-120, july 1998.

PAGE, R. C. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, n. 1, p. 216-248, june 1997.

PEACOCK, M. E.; CARSON, R. E. Frequency of self-reported medical conditions in periodontal patients. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 66, n. 11, p. 1004-1007, nov. 1995.

PERSSON, G. R. et al. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32, n. 3, p. 219-224, mar. 2005.

PETERSON, D. S.; KLEIN, D. R. Dental implications for systemic lupus erythematosus. **J Oral Med**, New York, v. 35, n. 3, p. 72-75, july-sept. 1980.

PEREIRA, F. E. L. Noções de imunopatologia. In: FILHO, G. B. **Bogliolo Patologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, cap. 9, p. 215-216.

PITIPHAT, W.; SAVETSILP, W.; WARA-ASWAPATI, N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 35, n. 2, p. 120-125, feb. 2008.

POLGÁR, A. et al. Soluble interleukin-6 receptor in plasma and in lymphocyte culture supernatants of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Med Sci Monit**, Warsaw, v.6, n. 1, p. 13-18, jan./feb. 2000.

RAHMAN, A. U. et al. Prospective evaluation of the systemic inflammatory marker C-reactive protein in patients with end-stage periodontitis getting teeth replaced with dental implants: a pilot investigation. **Clin Oral Impl Res**, Copenhagen, v. 16, n. 1, p. 128-131, feb. 2005.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. Condições ulcerativas. In: REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal – Correlações Clinicopatológicas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, cap. 2. ,p. 52-56.

RHODUS, N. L.; JOHNSON, D. K. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. **Quintessence Int**, Berlin, v. 21, n. 6, p. 461-465, june 1990.

RIBEIRO, J.; LEÃO, A.; NOVAES, A. B. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32, n. 4, p. 412 - 416, apr. 2005.

ROBSON, M. G.; WALPORT, M. J. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (LES). **Clin Exper Allergy**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 678-685, may 2001.

ROCHA, M. C. B. T. et al. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Estado da Bahia. **Rev Bras Reumatol**, Campinas, v. 40, n. 5, p. 221-230, set./out. 2000.

SALVI, G. E. et al. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, n. 1, p. 173-201, june 1997.

SANCHEZ, A. B. N.; ALMEIDA, R. F.; MARTINEZ, A. B. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 34, n. 10, p. 835-843, oct. 2007.

SCHENKEIN, H. A. et al. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. **J Dent Res**, Washington, v. 82, n. 11, p. 919-922, nov. 2003.

SHARMA, C. G. D.; PRADEEP, A. R. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies: A Renewed Paradigm in Periodontal Disease Pathogenesis? **J Periodontol**, Indianapolis, v. 77, n. 8, p. 1304-1313, aug. 2006.

SIGUSCH, B. et al. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated t lymphocytes. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 69, n. 10, p. 1098-1104, oct. 1998.

SKÖWALL, C. et al. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther**, London, v. 6, n. 2, p. 87-94, mar 2004.

SLADE, G. D. et al. Acute-phase Inflammatory Response to Periodontal Disease in the US Population. **J Dent Res**, Washington, v. 79, n. 1, p. 49-57, jan. 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Comprometimento Sistêmico. Março, 2004a. Disponível em: http://www.reumatologia.com.br/publicações/consensosDiretrizes/Lúpus_sistemico.pdf. Acesso em 14 abr 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do Acometimento Cutâneo/Articular. Março, 2004b. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/publicações/consensosDiretrizes.asp?IDConsensoDiretriz=2>. Acesso em 14 abr 2008.

SOUZA, A. A. **Condições periodontais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**. 2006. 84f. Tese (Doutorado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

SUN, K.-H. et al. Monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody stimulates the expression and release of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis. **Immunol**, Oxford, v. 99, n. 3, p. 352-360, mar. 2000.

SUSIN, C. et al. Occurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 32, n. 2, p. 123-129, feb. 2005.

SZALAI, A. J. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. **Clin Dev Immunol**, Abingdon, v. 11, n. 3-4, p. 221-226, sept.-dec. 2004.

SZTAJNBOK, F. R. et al. Doenças reumáticas na adolescência. **J Pediatr**, Porto Alegre, v. 77, (supl 2), p. 234-244, 2001.

TATAKIS, D. N.; KUMAR, P. S. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 49, n. 3, p. 491-516, july 2005.

TEZAL, M. et al. Alcohol consumption and periodontal disease the third National Health and Nutrition Examination Survey. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 31, n. 7, p. 484-488, july 2004.

TIMMERMAN, M. F.; VAN DER WEIJDEN, G. A. Risk factors for periodontitis. **Int J Dent Hyg**, Oxford, v. 4, n. 1, p. 2-7, feb. 2006.

TOLEDO, B. E. C.; MOREIRA, M. M. S. M.; MOREIRA NETO, J. J. S. Alterações sistêmicas relacionadas com periodontites de estabelecimento precoce. **Periodontia**, Rio de Janeiro, v. 6, supl., p. 31-34, 1997.

TUCKER, L. B. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. **Lupus**, Houndmills, v. 16, n.8, p. 546-549, aug. 2007.

VAN STORY-LEWIS, P. E.; ROBERTS, M. W.; KLIPPEL, J. H. Oral effects of steroid therapy in a patient with systemic lupus erythematosus: report of case. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 115, n. 1, p. 49-51, july 1987.

VILAR, M. J., SATO, E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus**, Houndmills, v. 11, n. 8, p. 528-532, aug. 2002.

VOGEL, R. I. Periodontal disease associated with amegakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 52, n. 1, p. 20-23, jan. 1981.

WAIS, T. et al. Subclinical disease activity in systemic lupus erythematosus: immunoinflammatory markers do not normalize in clinical remission. **J Rheumatol**, Toronto, v. 30, n.10, p. 2133-2139, oct. 2003.

WAKAI, K. et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 26, n. 10, p. 664-672, oct. 1999.

WILLIAMS Jr, R. C. et al. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, Toronto, v. 32, n. 3, p. 454-461, mar. 2005.

YAMAZAKI, K. et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. **J Periodont Res**, Copenhagen, v. 40, n. 1, p. 53-58, feb. 2005.

ZANDMAN-GODDARD, G.; SHOENFELD, Y. SLE and Infections. **Clin Rev Allergy Immunol**, Totowa, v. 25, n. 1, p. 29-39, aug. 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UFJF
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA CIENTÍFICA
Nome.....

Identidade nº.....Telefone.....

Endereço.....

Bairro.....Cidade.....Estado.....

DADOS DO PESQUISADOR PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Lígia de Araújo Ramos Sales

ENDEREÇO: Rua Nair de Castro Cunha, 230/601. Cascatinha.

CEP: 36033-260 – JUIZ DE FORA – MG FONE: (32) 3236-1379 E-MAIL: ligiaar@bol.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Relação entre condição periodontal e atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico”. Neste estudo pretendemos avaliar condição periodontal dos portadores de lúpus eritematoso sistêmico e analisar se há relação entre essa condição periodontal e a atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico.

O motivo que nos leva a desenvolver essa pesquisa é que há estudos que mostram que a atividade de doença no sítio periodontal pode ter influenciar a atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico e vice-versa. No entanto, ainda precisamos de mais estudos que nos permitam compreender se realmente existe essa influência e como ela ocorre. Uma melhor compreensão da influência da doença periodontal na evolução do lupus eritematoso sistêmico poderá contribuir para uma nova abordagem terapêutica que beneficiaria os portadores de lúpus eritematoso sistêmico.

Desta pesquisa participarão 15 portadores de lúpus eritematoso sistêmico que passarão por avaliação reumatológica clínica e laboratorial da atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico e por avaliação periodontal. Aqueles indivíduos que apresentarem doença periodontal receberão o tratamento indicado para a condição odontológica presente e 45 dias após o término do tratamento passarão pelo mesmo processo de avaliação clínica e laboratorial da atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico e pela mesma avaliação clínica periodontal. Essa pesquisa não apresenta riscos para o participante uma vez que não serão usados medicamentos, técnicas nem exames que já não sejam de rotineiros no tratamento do lupus eritematoso sistêmico e da doença periodontal.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recur-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Curso de Mestrado em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Relação entre condição periodontal e atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 200 .

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF - CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF - PRÓ-REITORIA DE PESQUISA.CEP 36036.900. FONE:32 3229 3788



Periodontal disease and systemic lupus erythematosus activity

Journal:	<i>Lupus</i>
Manuscript ID:	draft
Manuscript Type:	Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Sales, Lígia; Juiz de Fora Federal University, Postgraduate Program - Faculty of Odontology Vieira, Beatriz; Juiz de Fora Federal University, Postgraduate Program-Faculty of Odontology; Juiz de Fora Federal University, Reproduction Biology Center; Dom André Arcoverde Educational Foundation, FOV - FAA Vassalo, Silviane; Juiz de Fora Federal University, Department of Rheumatology Aarestrup, Fernando; Juiz de Fora Federal University, Postgraduate Program-Faculty of Odontology; Juiz de Fora Federal University, Reproduction Biology Center; Dom André Arcoverde Educational Foundation, FOV - FAA
Keyword:	Systemic Lupus Erythematosus, Periodontal disease, c-protein reaction
Abstract:	Because systemic lupus erythematosus (SLE) and periodontal disease share some pathogenetic similarities, a relationship between the two diseases might exist. This study aimed to assess SLE patients for the possible existence of a relationship between periodontal status and SLE disease activity. Fifteen SLE patients had their disease activity index (SLEDAI), c-reactive protein (CRP) serum levels and periodontal status determined. SLEDAI scores ranged from 0 to 11 and the CRP levels from 0.6 mg/l to 11.2 mg/l. The mean frequencies of periodontal sites with bleeding on probing and visible bacterial plaque were 8.79% (\pm 7.48) and 22.70% (\pm 26.32), respectively. The mean frequencies of sites with probing depths below 4 mm, between 4 and 6 mm and above 6 mm were 94.4% (\pm 10.87), 5.22% (\pm 10.07) and 0.38% (\pm 0.92), respectively. Statistical analysis showed significant correlation between the frequency of sites with visible bacterial plaque and C3 serum levels. Although not statistically significant, correlations between the periodontal condition with SLEDAI scores and CRP serum levels were found. This study suggests that there is a relationship between periodontal status and SLE disease activity and between periodontal status and CRP serum levels.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Periodontal disease and systemic lupus erythematosus activity

Lígia de Araújo Ramos Sales¹, Beatriz Julião Vieira^{1,2,3}, Silviane Vassalo⁴, Fernando Monteiro Aarestrup^{1,2,3}

¹ Postgraduate Program – Faculty of Odontology, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

² Reproduction Biology Center, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

³ Dom André Arcoverde Educational Foundation Postgraduate Program, FOV-FAA, Valença, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Department of Rheumatology, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

Running title: Periodontal disease and LES

Key words: Periodontal disease, systemic lupus erythematosus, c-reactive protein

Adress:

Lígia de Araújo Ramos Sales

Av. Barão do Rio Branco, 2679/1002. Centro. Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36010-012.

e-mail: ligiaar@bol.com.br

telephone number: 55-32-3236-5210

1
2
3
4 **Summary:** Because systemic lupus erythematosus (SLE) and periodontal disease share some
5 pathogenetic similarities, a relationship between the two diseases might exist. This study
6 aimed to assess SLE patients for the possible existence of a relationship between periodontal
7 status and SLE disease activity. Fifteen SLE patients had their disease activity index
8 (SLEDAI), c-reactive protein (CRP) serum levels and periodontal status determined. SLEDAI
9 scores ranged from 0 to 11 and the CRP levels from 0.6 mg/l to 11.2 mg/l. The mean
10 frequencies of periodontal sites with bleeding on probing and visible bacterial plaque were
11 8.79% (± 7.48) and 22.70% (± 26.32), respectively. The mean frequencies of sites with
12 probing depths below 4 mm, between 4 and 6 mm and above 6 mm were 94.4% (± 10.87),
13 5.22% (± 10.07) and 0.38% (± 0.92), respectively. Statistical analysis showed significant
14 correlation between the frequency of sites with visible bacterial plaque and C3 serum levels.
15 Although not statistically significant, correlations between the periodontal condition with
16 SLEDAI scores and CRP serum levels were found. This study suggests that there is a
17 relationship between periodontal status and SLE disease activity and between periodontal
18 status and CRP serum levels.
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Periodontal disease is a set of infections characterized by destruction of soft and hard tissues surrounding the teeth.¹ When inflammation involves only the gums, the situation is called gingivitis. If tooth-supporting tissues, i.e. cement, periodontal ligament and alveolar bone, are affected, the condition is called periodontitis.² Gingivitis, diagnosed through physical examination, is characterized by red swollen bleeding gums on periodontal probing. Besides the signs present in gingivitis, periodontitis is further characterized by loss of clinical insertion, with greater depths on gingival pocket probing, radiographically-detected bone loss and tooth mobility in more advanced cases.³

Although periodontopathogenic bacteria (chiefly Gram-negative) are considered the main etiological factor in inflammatory periodontal disease,⁴ a combination of factors including environmental factors, acquired diseases and genetic predisposition is thought to influence disease pathogenesis, extension and severity.^{4,5} Periodontal tissue destruction is immunologically mediated⁶ and thus related to host susceptibility to bacterial challenges.⁷

Identification of periodontal disease susceptibility criteria is paramount, as prevention, early diagnosis and treatment could then be reached⁸. This is the rationale for studies that have been undertaken with patients with systemic conditions, such as systemic lupus erythematosus (SLE) that might influence periodontal health.

SLE is a chronic auto-immune inflammatory disease⁹ characterized by the production of a large number of antibodies and immune-complex formation^{10,11} and more frequently affecting black women in the second and third life decades.^{12,13} SLE etiology remains elusive and might be associated with hormonal, genetic, environmental and immunologic factors.^{12,14} Signs and symptoms vary widely according to disease severity and organ involvement.¹⁵

C-reactive protein (CRP) is an acute phase reactant produced by the liver in response to infection or inflammation.^{16,17} Serum CRP levels are routinely measured for identification

1
2
3
4 of systemic inflammation.^{16,18} Studies with conflicting data have analyzed serum CRP levels
5
6 in SLE patients^{19,20} and patients with periodontal disease.^{21,22,23,24} The role of CRP in the
7
8 pathogenesis of both diseases has not been defined.
9
10

11 Because SLE and periodontal disease share some pathogenetic similarities, the two
12 diseases might modify the clinical evolution of each other. This study aimed to assess SLE
13 patients for the possible relationship of periodontal status, SLE disease activity and serum
14 CRP levels.
15
16
17
18
19

20 21 22 23 **Materials and methods** 24

25 *Patients* 26

27
28 The sample was composed of 15 adults from both sexes, aged from 22 to 53 years,
29 diagnosed with SLE and seen at the Rheumatology Outpatient Unit of the University Hospital
30 of the Federal University of Juiz de Fora (HU/UFJF), MG, Brazil. Patients were excluded if
31 they were: edentate, smokers, on anticonvulsant drugs, pregnant or diagnosed with another
32 systemic condition besides SLE.
33
34
35
36
37
38

39
40 After periodontal assessment, the study participants were divided in two groups: one
41 with seven patients with periodontitis and another with eight patients without periodontitis.
42
43

44 The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University
45 of Juiz de Fora. All the participants signed their informed consent.
46
47
48
49

50 51 *SLE clinical and laboratory assessment* 52

53
54 Patient clinical and laboratory assessment for determination of SLE disease activity
55 was undertaken by a single rheumatologist from the HU/UFJF. The SLE Disease Activity
56 Index (SLEDAI), a validated and reliable tool, was used. This index is the result of the
57 summation of points attributed to some clinical and laboratory variables, such as seizures,
58
59
60

1
2
3
4 lupus headache, alopecia, arthritis, myositis, complement consumption, anti-dsDNA increase,
5
6 thrombocytopenia and leukopenia. The index score varies from 0 to 105, with 0 indicating
7
8 SLE inactivity and higher values pointing to more intense disease activity.²⁵
9
10

11 12 13 *CRP serum level determination by the ultra-sensitive method*

14
15
16 CRP serum levels were measured with a highly sensitive commercial assay (Dade
17
18 Behring, Milton Keynes, United Kingdom), according to the manufacturer`s instructions.
19

20
21 Eighth-hour fasting blood samples were obtained and centrifuged for 5 min at 3,500
22
23 rpm in order to obtain serum samples that were subsequently stored under refrigeration at 3°C
24
25 for a maximum of three days until undergoing nephelometry analysis.
26
27

28
29 The minimum detectable level with the method is 0.05 mg/l and we considered 3 mg/l
30
31 as the cut-off value for CRP.
32
33

34 35 *Periodontal clinical examination*

36
37 All the patients underwent periodontal clinical examination performed by a single
38
39 periodontist. A Williams-type periodontal probe (Newmar®, Brazil) was used to examine six
40
41 sites (mesial-vestibular, vestibular, distal-vestibular, mesial-lingual, lingual and distal-lingual)
42
43 of all the teeth according to the following criteria:
44
45

- 46 1) Presence or absence of visible bacterial plaque;
- 47 2) Presence or absence of bleeding on probing;
- 48 3) Probing depth: distance in millimeters from the free gingival margin to the most apical
49
50
51
52
53
54
55 point reached with gentle probing of the gingival pocket.

56
57 For each patient, the frequencies of sites with visible bacterial plaque, bleeding on
58
59 probing and probing depth below 4 mm, between 4 and 6 mm and above 6 mm were
60
61 calculated.²⁶ The same analyses were made for the group as a whole.

1
2
3
4
5 Subjects with periodontal sites with probing depths over 3 mm were considered to
6
7 have periodontitis.
8
9

10 11 *Statistical analysis*

12
13 The “Statistical Package for the Social Sciences”-SPSS®, v. 11.0, was used for
14
15 statistical analysis of the clinical and laboratory data. Spearman`s correlation coefficient was
16
17 calculated for assessment of the correlations among the clinical periodontal variables, CRP
18
19 serum levels, SLEDAI scores and the laboratory components making up the SLEDAI.
20
21 Significance was established at 5%.
22
23
24
25
26
27

28 **Results**

29
30 Rheumatologic assessment identified 2 patients with a SLEDAI score of 0 (inactive
31
32 SLE). The other patients had SLEDAI scores ranging from 2 to 11, compatible with active
33
34 SLE. The SLEDAI scores for each patient are presented in figure 1.
35
36

37
38 Mean SLEDAI scores did not significantly differ between those with and those
39
40 without periodontal disease. The mean SLEDAI score for those with periodontitis was 3.42
41
42 (SD 1.62) and for those without periodontitis was 3.5 (SD 3.55), with $p=0.678$ (Figure 2).
43
44

45
46 CRP serum levels ranged from 0.6 mg/l to 11.2 mg/l. Five patients had serum CRP
47
48 levels above 3 mg/l. Serum CRP levels for each patient are presented in figure 3.
49

50
51 There was no significant difference ($p=0.49$) when mean CRP serum levels of patients
52
53 with periodontitis (3.94 mg/l; SD 3.92) were compared with those of patients without
54
55 periodontitis (3.35 mg/l; SD 3.34), as seen in figure 4.
56

57
58 Clinical periodontal assessment showed 94.40% (SD 10.87) of sites with depths below
59
60 4 mm, 5.22% (SD 10.07) with depths between 4 and 6 mm and 0.38% (SD 0.92) with depths
over 6 mm. Furthermore, the mean frequencies of sites with bleeding on probing and visible

1
2
3
4 bacterial plaque were 8.79% (SD 7.48) and 22.70% (SD 26.32), respectively, as seen in figure
5
6
7 5. Seven patients were diagnosed with periodontitis, with probing depths over 3 mm. Of
8
9 these, three had sites with probing depths over 6 mm.
10

11
12 There was no significant correlation between the SLEDAI scores and periodontal
13
14 status. Table 1 shows Spearman`s correlation coefficients between the SLEDAI scores and
15
16 the frequencies of sites with probing depths below 4 mm, between 4 and 6 mm and over 6
17
18 mm, with visible bacterial plaque and bleeding on probing. In all cases we obtained $p > 0.05$.
19

20
21 There was no significant correlation between CRP serum levels and SLEDAI scores
22
23 and between CRP serum levels and periodontal status. Table 2 shows the Spearman`s
24
25 correlation coefficients between these variables, with the corresponding “p” values. In no
26
27 case was $p \leq 0.05$ obtained.
28

29
30 There was a significant negative correlation between C3 levels and the frequency of
31
32 sites with visible bacterial plaque (correlation coefficient = -0.570; $p = 0.026$). For the other
33
34 SLEDAI variables no correlation was found (Table 3).
35

36 37 Discussion

38
39 The SLE patients in this study had good periodontal status in general. There were
40
41 94.40% (SD 10.87) of the periodontal sites with probing depths below 4 mm, 5.22% (SD
42
43 10.07) with depths between 4 and 6 mm, and only 0.38% (SD 0.92) with depths over 6 mm.
44
45 Furthermore, the mean frequencies of sites with bleeding on probing and visible bacterial
46
47 plaque were 8.79% (SD 7.48) and 22.70% (SD 26.32), respectively. Seven participants, with
48
49 probing depths over 3 mm, were diagnosed with periodontitis. Of these, only three had
50
51 depths over 6 mm. The frequency of subjects with periodontitis in this study was 46.7%,
52
53 considerably lower than the 93.8% found by Rhodus & Johnson (1990)¹² in their SLE
54
55 population. Kobayashi *et al.* (2003)²⁷ diagnosed periodontitis in 70% of 60 SLE patients in
56
57 their study. Novo *et al.* (1999)²⁸ found periodontitis in 60% of the SLE patients they
58
59
60

1
2
3
4 examined, a finding which is closer to ours. Areas (2006),²⁹ assessing 16 patients with
5
6 juvenile SLE, also found good periodontal status, although the frequencies of periodontal sites
7
8 with bleeding on probing ($33.2\% \pm 15.7$) and visible bacterial plaque ($33.1\% \pm 18.8$) were
9
10 higher than the ones we found.
11
12

13
14 There are literature reports suggesting that anti-inflammatory and immunosuppressive
15
16 drugs commonly used in SLE might both protect against¹⁵ and favor³⁰ periodontal
17
18 destruction, the latter argument being based on immune suppression and subsequent
19
20 overgrowth of periodontopathogenic bacteria. Because there was wide variation of drug
21
22 types and dosages in our sample, we could not analyze the relationship between anti-SLE
23
24 immunosuppressive therapy and periodontal status. However, SLE treatment might have
25
26 protected our patients against periodontal disease, accounting for the low frequencies of
27
28 periodontal disease founded. Moreover, Meyer *et al.* (2000)³¹ stated that controlled
29
30 immunosuppressed patients have no significant periodontal changes. Our sample might have
31
32 included controlled immunosuppressed individuals without significant periodontal changes.
33
34
35

36
37 Serum CRP levels ranged from 0.6 mg/l to 11.2 mg/l. Five patients had serum CRP
38
39 levels over 3 mg/l, the cut-off value. There was no statistically significant difference when
40
41 CRP levels between patients with and without periodontitis were compared. Likewise,
42
43 correlation between clinical periodontal parameters and CRP levels was not statistically
44
45 significant. There are no literature reports of the relationship between serum CRP levels and
46
47 periodontal status of SLE patients, but only of systemically healthy subjects or those with a
48
49 different systemic disease. Our data are in accordance with those of Bretz *et al.* (2005),³²
50
51 Yamazaki *et al.* (2005)³³ and Czerniuk *et al.* (2006)²¹, who did not find any association
52
53 between the extension of periodontal disease and serum CRP levels. On the other hand,
54
55 Ebersole *et al.* (1997)³⁴ reported increased CRP levels in adults with periodontitis compared
56
57 with healthy controls, with higher levels found in those with more aggressive periodontal
58
59
60

1
2
3
4 disease. Loss *et al.* (2000)¹⁷ also found higher CRP levels in those with generalized
5
6 periodontitis compared with those with localized periodontitis. The latter also had higher
7
8 levels than healthy controls. Significant correlation between serum CRP levels and
9
10 extension and severity of periodontal disease was also reported by Slade *et al.* (2000),³⁵
11
12 D' Aiuto, Ready and Tonetti (2004),²² Dye *et al.* (2005)³⁶ and Pitiphat *et al.* (2008).³⁷
13
14
15

16
17 Although not statistically significant, a negative correlation was found between serum
18
19 CRP levels and the frequency of sites with probing depths below 4 mm and a positive
20
21 correlation between serum CRP levels and the frequency of sites with probing depths equal to
22
23 or above 4 mm. This observation suggests a relationship between periodontal status and serum
24
25 CRP levels: as serum CRP levels increase the periodontal status deteriorates with reduction of
26
27 the frequency of sites with probing depths below 4 mm and an increase in the frequency of
28
29 sites with probing depths equal to or over 4 mm.
30
31
32

33
34 We could not find any study of a possible relationship between the periodontal status
35
36 and SLE disease activity in adults. A study of adolescents with juvenile SLE did not find any
37
38 relationship between periodontal probing depths and SLE disease activity.²⁹ Likewise, we
39
40 could not find any statistically significant association between the periodontal status and SLE
41
42 disease activity as determined by the SLEDAI. Additionally, when the SLEDAI components
43
44 were individually analyzed, only C3 levels presented a statistically significant negative
45
46 correlation with the frequency of sites with visible bacterial plaque. This correlation suggests
47
48 that as the amount of bacterial plaque increases, serum C3 levels decrease, a finding that may
49
50 be related to C3-consuming systemic inflammation. Although not statistically significant, a
51
52 negative correlation between the SLEDAI scores and the frequency of sites with probing
53
54 depths below 4 mm and a positive correlation between the SLEDAI score and the frequency
55
56 of sites with depths equal to or over 4 mm were found. This observation suggests a
57
58 relationship between the periodontal status and SLE disease activity. As the SLEDAI score
59
60

1
2
3
4 increases (and SLE becomes more severe) the frequency of sites with depths below 4 mm
5
6 decreases, and the frequency of those with depths equal to or above 4 mm increases,
7
8 indicating that the periodontal disease also becomes more severe.
9
10

11
12 The lack of statistically significant correlation among the variables analyzed may be
13
14 due to a periodontal status which is not severe enough to produce relevant systemic effects in
15
16 our population. Yet, data from this study suggest a relationship between periodontal status
17
18 and SLE disease activity, and between the periodontal status and serum CRP levels.
19
20
21
22
23
24

25 **References**

- 26
27
28 1 Kinane DF, Lindhe J. Patogênese da periodontite. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (ed).
29
30 Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. Guanabara Koogan, 1997, 127–152.
31
32 2 Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000* 2001;
33
34 **25**: 8–20.
35
36 3 Nyman S, Lindhe J. Exames em pacientes com doença periodontal. In: Lindhe J, Karring T,
37
38 Lang NP (ed). Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. Guanabara Koogan, 1997,
39
40 271–280.
41
42 4 Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used
43
44 in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002; **73**: 231–
45
46 247.
47
48 5 Ebersole JL, Cappelli D, Holt SC. Periodontal disease: to protect or not to protect is the
49
50 question? *Acta Odontol Scand* 2001; **59**: 161–166.
51
52 6 Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon H-U. Early-onset and adult periodontitis
53
54 associated with abnormal cytokine production by activated t lymphocytes. *J Periodontol*
55
56 1998; **69**: 1098–1104.
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5 7 Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Priming response to inflammatory mediators in
6 hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontites. *Ora Dis* 1997; **3**: 167–171.
7
8
9 8 Peacock ME, Carson RE. Frequency of self-reported medical conditions in periodontal
10 patients. *J Periodontol* 1995; **66**: 1004–1007.
11
12
13 9 Ahsan H, Ali A, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol*
14 2003; **131**: 398–404.
15
16
17 10 Carreño L, López-Longo FJ, González CM, Monteagudo I. Treatment options for juvenile-
18 onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs* 2002; **4**: 241–256.
19
20
21 11 Wais T, Fierz W, Stoll T, Villiger PM. Subclinical disease activity in systemic lupus
22 erythematosus: immunoinflammatory markers do not normalize in clinical remission. *J*
23 *Rheumatol* 2003; **30**: 2133–2139.
24
25
26 12 Rhodus, N. L.; Johnson, D. K. - The prevalence of oral manifestations of systemic lupus
27 erythematosus. *Quintessence Int* 1990; **21**: 461–465.
28
29
30 13 Vogel RI. Periodontal disease associated with amegakaryocytic thrombocytopenia in
31 systemic lupus erythematosus. *J Periodontol* 1981; **52**: 20–23.
32
33
34 14 Gonzales TS, Coleman GC. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders.
35 *Periodontol* 2000 1999; **21**: 94–105.
36
37
38 15 Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic
39 lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; **21**: 158–161.
40
41
42 16 Carvalho JF, Hanaoka B, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. C-Reactive Protein and its
43 implications in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2007; **32**: 317–322.
44
45
46 17 Loss BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMEW-V, Velden V. Elevation of systemic
47 markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J*
48 *Periodontol* 2000; **71**: 1528–1534.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4 18 Goldie MP. C-reactive protein, cardiovascular disease, and periodontal disease. *Intern J*
5
6
7 *Dent Hygien* 2004; **2**: 139–141.
8
- 9 19 Barnes EV, Narain S, Naranjo A et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- 20 Williams RC Jr, Harmon ME, Burlingame R, Du Clos TW. Studies of serum C-reactive
protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; **32**: 454–461.
- 21 Czerniuk MR, Górska R, Filipiak KJ, Opolski G. C-reactive protein in patients with
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- 21 Czerniuk MR, Górska R, Filipiak KJ, Opolski G. C-reactive protein in patients with
coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol* 2006; **33**:
415–420.
- 22 D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein- associated
cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004; **39**: 236–241.
- 23 Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal
therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by
peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodont Res* 2007; **42**:
274–282.
- 24 Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive
protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin*
Periodontol 2005; **32**: 219–224.
- 25 Bombardier C, Gladman DD, Urawitz MB, Caron D, Chang CH, Committee on Prognosis
Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI – a Disease Activity Index for Lupus Patients.
Arthritis Rheum 1992; **35**: 630–640.
- 26 Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for
rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 412–416.

- 1
2
3
4 27 Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K et al. Risk of periodontitis in systemic lupus
5 erythematosus is associated with Fcy receptor polymorphisms. *J Periodontol* 2003; **74**: 378–
6
7 384.
8
9
10
11 28 Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-
12 neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and reumatoid arthritis: a
13 comparative study. *J Periodontol* 1999; **70**: 185–188.
14
15
16
17 29 Souza AA. Condições periodontais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil
18 [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia,
19 2006.
20
21
22
23 30 Nagler RM, Lorber M, Ben-Arieh Y, Laufer D, Pollack S. Generalized periodontal
24 involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; **8**: 770–772.
25
26
27 31 Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse-Losler B, Weingart D, Joos L. Oral findings
28 in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 2000; **29**: 153–
29 158.
30
31
32 32 Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM et al. Systemic inflammatory markers, periodontal
33 diseases and periodontal infections in an elderly population. *J American Geriat Soc* 2005;
34 **53**:1532–1537.
35
36
37 33 Yamazaki K, Ueki-Maruyama K, Honda T, Nakajima T, Seymour GJ. Effect of
38 periodontal treatment on the C-reactive protein and proin-flammatory cytokine levels in
39 Japanese periodontitis patients. *J Periodont Res* 2005; **40**: 53–58.
40
41
42 34 Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants,c-
43 reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 2000; **107**: 347–
44 352.
45
46
47 35 Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase Inflammatory
48 Response to Periodontal Disease in the US Population. *J Dent Res* 2000; **79**: 49–57.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

36 Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 1189–1199.

37 Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-Aswapati N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol* 2008; **35**: 120–125.

Figures

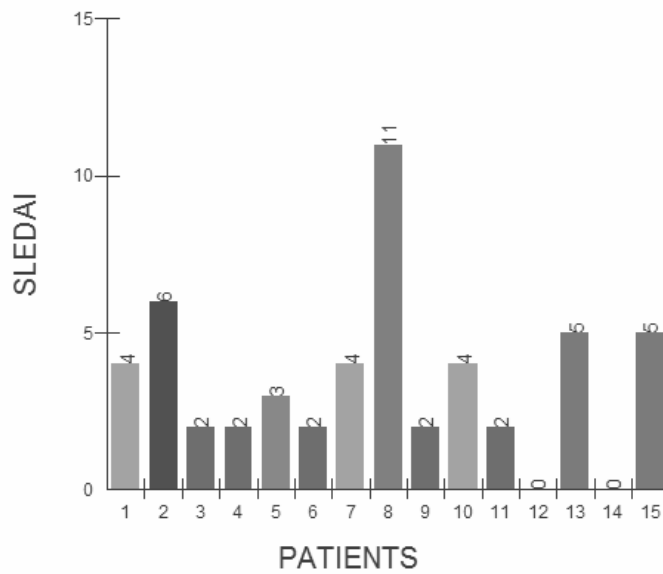


Figure 1. SLEDAI scores for each patient.

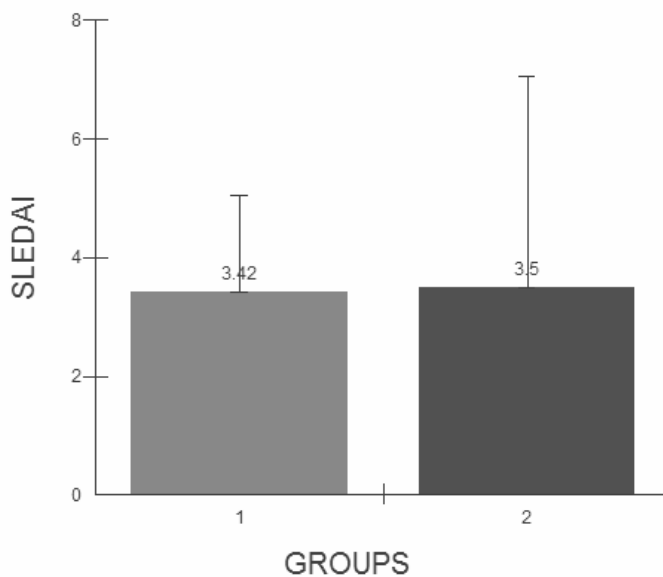


Figure 2. Mean SLEDAI values for patient with periodontitis (1) and patients without periodontitis (2).

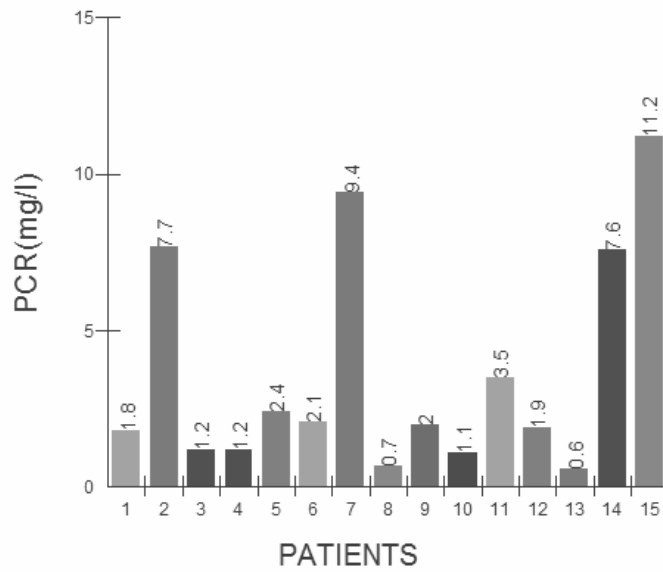


Figure 3. Serum CRP levels for each patient.

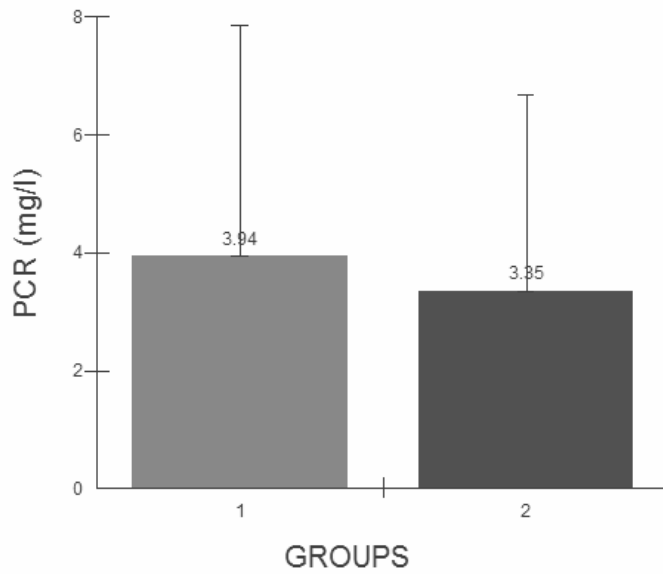


Figure 4. Mean serum CRP levels for patients with periodontitis (1) and patients without periodontitis (2).

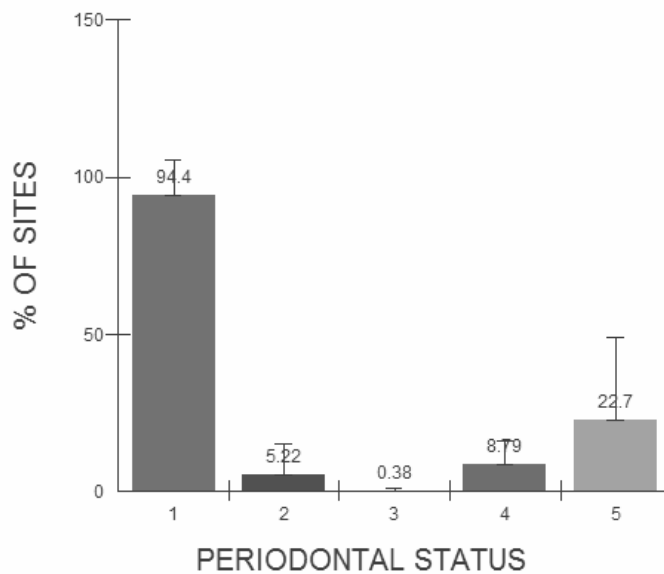


Figure 5. Mean frequencies of sites with probing depths below 4 mm (1), between 4 and 6 mm (2), over 6 mm (3), with bleeding on probing (4) and with visible bacterial plaque (5).

Tables

Table 1. Spearman`s correlation coefficients between the SLEDAI scores and the frequencies of sites with probing depths below 4 mm, between 4 and 6 mm and over 6 mm, with visible bacterial plaque and bleeding on probing.

Clinical periodontal parameter	Frequency of sites with probing depth below 4 mm	Frequency of sites with probing depth between 4 and 6 mm	Frequency of sites with probing depth over 6 mm	Frequency of sites with visible bacterial plaque	Frequency of sites with bleeding on probing
Spearman`s correlation coefficients	-0,178	0,178	0,29	0,36	0,37
p values	0,57	0,57	0,30	0,19	0,17

Table 2. Spearman's correlation coefficients between CRP serum levels and SLEDAI scores and frequencies of sites with probing depths below 4 mm, between 4 and 6 mm and over 6 mm, with visible bacterial plaque and bleeding on probing.

Variable	SLEDAI	Frequency of sites with probing depth below 4 mm	Frequency of sites with probing depth between 4 and 6 mm	Frequency of sites with probing depth over 6 mm	Frequency of sites with visible bacterial plaque	Frequency of sites with bleeding on probing
Spearman's correlation coefficients	-0,09	-0,27	0,27	0,34	0,41	0,22
p values	0,75	0,32	0,32	0,22	0,13	0,44

Table 3. Spearman's correlation coefficients between SLEDAI variables and the frequencies of sites with probing depths below 4 mm, between 4 and 6 mm and over 6 mm, with visible bacterial plaque and bleeding on probing.

		Frequency of sites with probing depth below 4 mm	Frequency of sites with probing depth between 4 and 6 mm	Frequency of sites with probing depth over 6 mm	Frequency of sites with visible bacterial plaque	Frequency of sites with bleeding on probing
Hematuria	Coef.	0,374	-0,374	-0,492	0,146	-0,293
	"p"	0,170	0,170	0,063	0,604	0,289
Proteinuria	Coef.	0,033	-0,033	-0,130	0,088	0,161
	"p"	0,907	0,907	0,643	0,756	0,558
Pyuria	Coef.	0,441	-0,441	-0,413	0,005	0,027
	"p"	0,100	0,100	0,126	0,985	0,924
C3	Coef.	0,294	-0,294	-0,087	-0,570	-0,200
	"p"	0,287	0,287	0,758	0,026*	0,475
C4	Coef.	0,190	-0,190	0,033	-0,415	-0,061
	"p"	0,498	0,498	0,907	0,124	0,830
CH100	Coef.	0,025	-0,025	0,023	-0,375	0,025
	"p"	0,929	0,929	0,935	0,168	0,930
Anti-DNA	Coef.	-0,249	0,249	0,263	0,155	0,273
	"p"	0,370	0,370	0,343	0,581	0,342
Leukopenia	Coef.	-0,190	0,190	0,350	-0,118	0,059
	"p"	0,498	0,498	0,201	0,675	0,835
Thrombocytopenia	Coef.	0,196	-0,196	0,105	0,045	0,186
	"p"	0,485	0,485	0,710	0,874	0,508

* Statistically significant negative correlation between C3 levels and the frequency of sites with visible bacterial plaque.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Periodontal disease and systemic lupus erythematosus activity

Lígia de Araújo Ramos Sales¹, Beatriz Julião Vieira^{1,2,3}, Silviane Vassalo⁴, Fernando Monteiro Aarestrup^{1,2,3}

¹ Postgraduate Program – Faculty of Odontology, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

² Reproduction Biology Center, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

³ Dom André Arcoverde Educational Foundation Postgraduate Program, FOV-FAA, Valença, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Department of Rheumatology, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

Running title: Periodontal disease and LES

Key words: Periodontal disease, systemic lupus erythematosus, c-reactive protein

Adress:

Lígia de Araújo Ramos Sales

Av. Barão do Rio Branco, 2679/1002. Centro. Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36010-012

e-mail: ligiaar@bol.com.br

telephone number: 55-32-3236-5210

Elsevier Editorial System(tm) for Journal of Diabetes and Its Complications
Manuscript Draft

Manuscript Number: JDC-D-08-00284

Title: PERIODONTAL DISEASE, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND DIABETES
MELLITUS: A CASE REPORT

Article Type: Case Report

Keywords: Periodontal disease; diabetes mellitus; systemic lupus erythematosus.

Corresponding Author: Mrs Lígia Sales,

Corresponding Author's Institution:

First Author: Lígia R Sales

Order of Authors: Lígia R Sales; Beatriz J Vieira; Silviane Vassalo; Fernando M Aarestrup

Abstract: Modern periodontics has investigated the possible relationship between periodontal disorders and systemic diseases such as systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus. We report a patient with severe generalized periodontitis, type I diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus, who underwent clinical treatment for the periodontal condition and was assessed for the systemic disorders. After periodontal treatment, the periodontal pockets were eliminated and bleeding was reduced. In addition, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels were all reduced. The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score was zero, before and after treatment. However, it's possible that systemic lupus erythematosus have facilitated the development of periodontal disease and once developed, the latter might have evolved, regardless of the systemic lupus erythematosus control. Also, this report reinforces the relationship between periodontal status and type I diabetes mellitus.

**PERIODONTAL DISEASE, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND
DIABETES MELLITUS: A CASE REPORT**

Lígia de Araújo Ramos Sales¹, Beatriz Julião Vieira^{1,2}, Silviane Vassalo³, Fernando Monteiro Aarestrup^{1,2}

¹ Postgraduate Program – Faculty of Odontology, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

² Dom André Arcoverde Educational Foundation Postgraduate Program, FOV-FAA, Valença, Rio de Janeiro, Brazil

³ Department of Rheumatology, Juiz de Fora Federal University – UFJF, Minas Gerais, Brazil

Address:

Lígia de Araújo Ramos Sales

Av. Barão Rio Branco, 2679/1002. Centro. Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36010-012

e-mail: ligiaar@bol.com.br

telephone number: 55-32-3236-5210

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare that they have no conflict of interests.

This study has been self-supported by the authors.

Abstract

Modern periodontics has investigated the possible relationship between periodontal disorders and systemic diseases such as systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus. We report a patient with severe generalized periodontitis, type I diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus, who underwent clinical treatment for the periodontal condition and was assessed for the systemic disorders. After periodontal treatment, the periodontal pockets were eliminated and bleeding was reduced. In addition, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels were all reduced. The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score was zero, before and after treatment. However, it's possible that systemic lupus erythematosus have facilitated the development of periodontal disease and once developed, the latter might have evolved, regardless of the systemic lupus erythematosus control. Also, this report reinforces the relationship between periodontal status and type I diabetes mellitus.

Key words: Periodontal disease, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus.

Introduction

Periodontal diseases are infections characterized by destructive processes of the soft and hard tissues surrounding the teeth (Kinane & Lindhe, 1997).

Although periodontopathogenic bacteria are considered to be the most important etiologic factors in inflammatory periodontal disease, there is a host of factors directly associated with its pathogenesis, extension and severity (Ebersole, et al 2001; Greentein & Hart, 2002). The destruction of periodontal tissue is influenced by the host's immunological system (Sigusch et al., 1998) and is, therefore, under the influence of the host's susceptibility to bacterial challenge (Gustafsson et al., 1997)

Patients with systemic diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE) (Meyer et al., 2000; Nagler et al., 1999) and diabetes mellitus (DM) (Manfredi et al., 2004; Nassar et al., 2007) have been studied for any influence of the systemic conditions on their periodontal status. Interestingly, some studies have pointed towards an inverse relationship: periodontal disease influencing the pathogenesis of the two systemic diseases (Nassar et al., 2007; Navarro-Sanchez, et al. 2007).

SLE is a chronic auto-immune inflammatory disease (Ahsan et al., 2003), of unknown and possibly multifactorial etiology (Gonzales & Coleman, 1999; Robson & Walport, 2001) characterized by the production of a large number of auto-antibodies and immune complexes (Carreño et al., 2002), and chiefly affecting black women in the second and third decades of life (Rhodus & Johnson, 1990). Signs and symptoms vary widely, depending on the pattern of organ involvement and disease severity (Mutlu et al., 1993) At least 4 of the 11 criteria established by the American College of Rheumatology (Hoschberg, 1997) must be met for diagnosis to be made.

DM is the most common endocrine disorder. There are two main types: I, or insulin-dependent (IDDM), and II, or non-insulin dependent (NIDDM). IDDM is characterized by destruction of pancreatic islet cells with consequent low insulin production, insulin administration being the treatment. NIDDM occurs because insulin resistance develops, with consequently increased blood insulin levels. Diet and oral hypoglycemic agents are the mainstay of NIDDM treatment (Garcia et al., 2001).

While the association of SLE with periodontal disease is still little studied and remains relatively unknown (Miceli et al., 2005), the relationship between periodontal disease and DM has been more widely reported, and seems more firmly established (Kiran et al., 2005; Tervonen & Karjalainen, 1997).

We report a patient with SLE, type I DM and severe generalized periodontitis, and the influence the non-surgical periodontal treatment implemented had on the two systemic conditions.

Case report

A 49-year-old woman was seen at the School of Dentistry of the Federal University of Juiz de Fora - MG, Brazil, complaining of gingival bleeding on brushing and nocturnal spontaneous gingival bleeding.

She reported to have been diagnosed with type I DM and SLE eight and five years before, respectively. Her treatment consisted of daily NPH insulin injections (50U + 32U), chloroquine 250mg, corticosteroids 5mg and azathioprine 50mg. She had been using an orthodontic fixed appliance for the previous two years, and brushed her teeth after meals and used dental floss once a day.

On examination, her gums were reddened and swollen, and she did not have the 18, 36 and 48 elements (Fig. 1-a, and 1-b). Periodontal probing at six sites of each tooth (mesio-buccal, buccal, distal-buccal, mesio-lingual, lingual e distal-lingual) showed 52.87% of the sites with probing depths below 4 mm, 27.01% between 4 a 6 mm and 20.12% over 6 mm. Additionally, 24.71% of the sites had bleeding on probing, and no bacterial plaque was identified in the examined sites. Periapical intraoral radiographs revealed generalized horizontal bone loss and localized vertical bone loss in the left lower premolars and molars and right lower molars. Periodontal status was diagnosed as severe generalized periodontitis.

After obtaining the patient`s consent, we collected blood and urine for assessment of DM control (through fasting glucose, FG and glycosylated hemoglobin, HbA1c), SLE activity (through the systemic lupus erythematosus disease activity index: SLEDAI) and systemic inflammatory status (through highly-sensitive C-reactive protein assay, CRP, and erythrocyte

sedimentation rate, ESR). FBG was 142 mg/dl and HbA1c was 7.5%, pointing to uncontrolled DM. The SLEDAI score was zero, corresponding to inactive SLE. CRP level was 10.9 mg/l and ESR was 50 mm in the first hour.

The patient was medically cleared for non-surgical periodontal treatment consisting of radicular scaling, smoothing and polishing under local anesthesia and with the use of manual (Gracey - Newmar® curettes) and ultrasonic (Gnatus®) tools. Treatment consisted of 5 one-hour sessions during a 5-week period. Oral hygiene education including the use of interdental toothbrushing was provided.

Periodontal assessment 45 days after treatment completion revealed gums of healthy color and texture (Fig 2-a, and 2-b). Periodontal probing showed 100% of the sites with probing depths below 4 mm, 1.73% with bleeding on probing and 2.30% with visible bacterial plaques. Repeated laboratory work-up showed FBG of 82mg/dl and HbA1C of 4.6%, pointing to controlled DM. The SLEDAI score remained zero. ESR was 45 mm in the first hour and CRP was 7.4mg/l. There was no drug or habit change during the periodontal treatment, and the orthodontic fixed appliance, which was only being used for stabilization, was removed and replaced by a retaining orthodontic appliance.

Oral hygiene instructions were renewed, and the patient entered a quarterly periodontal maintenance program.

Discussion

International research has analyzed the possible relationship between periodontal status and systemic health. There have been studies with subjects with periodontal disease but systemically healthy (D'Aiuto et al., 2004; Ide et al., 2003; Manfredi et al., 2004; Yamazaki et al., 2005) and subjects with both, periodontal disease and some systemic disorder such as

DM (Christgu et al., 1998; Promsudthi et al., 2005; Tervonen & Karjalainen, 1997) and SLE (Meyer et al., 2000; Nagler et al., 1999).

Periodontal examination in this study was undertaken in accordance with several studies (Figueredo et al., 2004; Lalla et al., 2007; Ribeiro et al., 2005). The adequate response to treatment, i.e. elimination of sites with increased probing depths and reduction of the number of sites with bleeding on probing, is in agreement with literature reports of DM patients responding well to periodontal treatment (Christgu et al., 1998; Gustke, 1999; Navarro-Sanchez et al., 2007; Tervonen & Karjalainen, 1997).

In spite of excellent oral hygiene, our patient had severe periodontal destruction. This might be associated with DM, that can leave the host more susceptible to periodontal disease (Lim et al., 2007; Garcia et al., 2001; Tervonen & Karjalainen, 1997), the latter developing even with low bacterial challenges.

FBG and HbA1c, which at baseline pointed to uncontrolled DM, reached satisfactory levels after treatment. Reduction of the periodontal inflammation might have accounted for improved metabolic control in our patient (Kiran et al., 2005; Lim et al., 2007; Navarro-Sanchez et al., 2007).

The relationship between periodontal status and SLE is still not established in the literature (Miceli et al., 2005). Although not statistically significant, a negative correlation between the SLEDAI scores and the frequency of sites with probing depths below 4 mm, and a positive correlation between the SLEDAI score and the frequency of sites with depths equal to or over 4 mm were found for us in another study (SALES et al., 2008). This observation suggests a relationship between the periodontal status and SLE disease activity. As the SLEDAI score increases (and SLE becomes more severe) the frequency of sites with depths below 4 mm decreases, and the frequency of those with depths equal to or above 4 mm increases, indicating that the periodontal disease also becomes more severe. In the patient of

this relat, SLE was inactive both before treatment (when severe periodontal inflammation was present) and after treatment (when adequate periodontal control had been reached). We should consider that SLE might have facilitated the development of periodontal disease. Once developed, the latter might have evolved, regardless of SLE control. Yet further studies are clearly necessary before this hypothesis is accepted.

Although some studies have reported a reduction in the level of systemic markers of inflammation after periodontal treatment (D'Aiuto et al., 2004; Ebersole et al., 1997; Rahman et al., 2005), this finding is not universal (Figueredo et al., 2004; Ide et al., 2003). In this case ESR in the first hour and CRP were slightly reduced, a finding whose real meaning is debatable.

The relationship between periodontal disease and systemic conditions has been widely explored by Periodontal Medicine. There is increasing evidence that subjects with periodontal disease may be more susceptible to adverse systemic events (Garcia et al., 2001). On the other hand, systemic conditions have been well documented to affect periodontal health (Gonzales & Coleman, 1999; Garcia et al., 2001). This case report strengthens the possible relationship between periodontal disease and type I DM. Further controlled studies are necessary for a better understanding of the relationship between periodontal and systemic conditions.

Conclusion

This case report strengthens the possible relationship between periodontal disease and type I DM and show that this patient with severe generalized periodontitis, type I diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus responded well to periodontal treatment. Further controlled studies are necessary for a better understanding of the relationship between periodontal and LES.

References

- Ahsan, H., Ali, A. & Ali, R. (2003) Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology* **131**, 398–404.
- Carreño, L., López-Longo, F.J., González, C.M. & Monteagudo, I. (2002) Treatment options for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatric Drugs* **4**, 241–256.
- Christgu, M., Palitzsch, K.-D., Schmalz, G., Kreiner, U. & Frenzel, S. (1998) Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 112–124.
- D’Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P.M., Ready, D. & Tonetti, M.S. (2004) Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research* **3**, 156–160.
- Ebersole, J.L., Machen, R.L., Steffen, M.J. & Willmann, D.E. (1997) Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology* **107**, 347–352.
- Ebersole, J.L., Cappelli, D. & Holt, S.C. (2001) Periodontal disease: to protect or not to protect is the question? *Acta Odontologica Scandinavica* **59**, 161–166.
- Figueredo, C.M.S., Areas, A., Miranda, L.A., Fischer, R.G. & Gustafsson, A. (2004) The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing protease activity in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 615–619.
- Garcia, R.I., Henshaw, M. & Krall, E.A. (2001) Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000* **25**, 21–36.
- Gonzales, T.S. & Coleman, G.C. (1999) Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontology 2000* **21**, 21–105.

Greenstein, G. & Hart, T.C. (2002) A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **73**, 231–247.

Gustafsson, A., Asman, B. & Bergstrom, K. (1997) Priming response to inflammatory mediators in hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontites. *Oral Diseases* **3**, 167–171.

Gustke, C.J. (1999) Treatment of periodontitis in the diabetic patient. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 133–137.

Hoschberf, M.C. (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **4**, 83–85.

Ide, M., McPartlin, D., Coward, P.Y., Crook, M., Lumb, P. & Wilson, R.F. (2003) Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 334–340.

Kinane, D.F. & Lindhe, J. (1997) Patogênese da periodontite. In: Tratado de periodontia clínica e implantologia oral, Eds. Lindhe, J., Karring, T. & Lang, N.P., pp. 127–152. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Kiran, M., Arpak, N., Ünsal, E. & Erdoğan, M.F. (2005) The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 266–272.

Lalla, E., Kaplan, S., Yang, J., Roth, G.A., Papapanou, P.N. & Greenberg, S. (2007) Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *Journal of Periodontal Research* **42**, 274–282.

- Lim, L.P., Tay, F.B.K., Sum, C.F. & Thai, A.C. (2007) Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 118–123.
- Manfredi, M., McCullough, M.J., Vescovi, P., Al-Kaarawi, Z.M. & Porter, S.R. (2004) Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases* **10**, 187–200.
- Meyer, U., Kleinheinz, J., Handschel, J., Kruse-Losler, B., Weingart, D. & Joos, L. (2000) Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *Journal of Oral Pathology and Medicine* **29**, 153–158.
- Miceli, V., Braga, F., Areas, A., Figueredo, C.M.S. & Fischer, R.G. (2005) Associação entre a doença periodontal e o lúpus eritematoso sistêmico. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* **4**, 150–157.
- Mutlu, S., Richards, A., Maddison, P. & Scully, C. (1993) Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **21**, 158–161.
- Nagler, R.M., Lorber, M., Ben-Arieh, Y., Laufer, D. & Pollack S. (1999) Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **8**, 770–772.
- Nassar, H., Kantarci, A. & Van Dyke, T. E. (2007) Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology 2000* **43**, 233–244.
- Navarro-Sanchez, A.B., Faria-Almeida, R. & Bascones-Martinez, A. (2007) Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 835–843.

- Promsudthi, A., Pimapansri, S., Deerochanawong, C. & Kanchanavasita, W. (2005) The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Diseases* **11**, 293–298.
- Rahman, A.U., Rashid, S., Noon, R., Samuel, Z.S., Lu, B., Borgnakke, W.S. & Williams, R.C. (2005) Prospective evaluation of the systemic inflammatory marker C-reactive protein in patients with end-stage periodontitis getting teeth replaced with dental implants: a pilot investigation. *Clinical Oral Implant Research* **16**, 128–131.
- Ribeiro, J., Leão, A. & Novaes, A.B. (2005) Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 412–416.
- Robson, M.G. & Walport, M.J. (2001) Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (LES). *Clinical and Experimental Allergy* **31**, 678–685.
- Rhodus, N. L. & Johnson, D. K. (1990) The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence International* **21**, 461–465.
- Sales, L.A.R., Vieira, B.J., Vassalo, S. & Aarestrup, F.M. Periodontal disease and systemic lupus erythematosus activity (submitted for publication).
- Sigusch, B., Klinger, G., Glockmann, E. & Simon, H.-U. (1998) Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated t lymphocytes. *Journal of Periodontology* **69**, 1098–1104.
- Tervonen, T. & Karjalainen, K. (1997) Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 505–510.
- Yamazaki, K., Honda, T., Oda, T., Ueki-Maruyama, K., Nakajima, T., Yoshie, H. & Seymour, G.J. (2005) Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research* **40**, 53–58.

Illustrations



Figures 1-a, and 1-b: Gingival status before periodontal treatment



Figures 2-a ,and 2-b: Gingival status after periodontal treatment

This case report supply data about the influence of the periodontal treatment in a patient with severe generalized periodontitis, type I diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus and contribute for the understanding of the relationship between periodontal and these systemic conditions.