

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Débora Cerqueira Calderaro

**Associação entre o lúpus eritematoso
sistêmico e a periodontite crônica**

BELO HORIZONTE

2015

DÉBORA CERQUEIRA CALDERARO

Associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a periodontite crônica

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Co-orientadora: Gilda Aparecida Ferreira

Linha de Pesquisa: Imunologia das doenças Infecciosas

BELO HORIZONTE

2015

C146a Calderaro, Débora Cerqueira.
Associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a periodontite crônica [manuscrito]. / Débora Cerqueira Calderaro. -- Belo Horizonte: 2015.
112f.
Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Júnior.
Coorientador: Gilda Aparecida Ferreira.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Periodontite Crônica. 3. Índice Periodontal. 4. Adulto. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Ferreira, Gilda Aparecida. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM WR 152

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**REITOR: Prof. Jaime Arturo Ramírez****VICE-REITORA: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida****PRÓ-REITOR DE POS-GRADUAÇÃO: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte****PRÓ-REITORA DE PESQUISA: Profa. Adelina Martha dos Reis****FACULDADE DE MEDICINA****DIRETOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes****VICE-DIRETOR: Prof. Humberto José Alves****COORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Sandhi
Maria Barreto****SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Ana
Cristina Cortes****CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA
E MEDICINA TROPICAL****COORDENADOR: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha****SUBCOORDENADOR: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro****MEMBROS DO COLEGIADO**

Manoel Otávio da Costa Rocha (Titular)

Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau (Suplente)

Vandack Alencar Nobre Jr. (Titular)

Silvana Spíndola Miranda (Suplente)

Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Titular)

Maria do Carmo Pereira Nunes (Suplente)

Denise Utsch Gonçalves (Titular)

Unai Tupinambás (Suplente)

Eduardo Antônio Ferraz Coelho

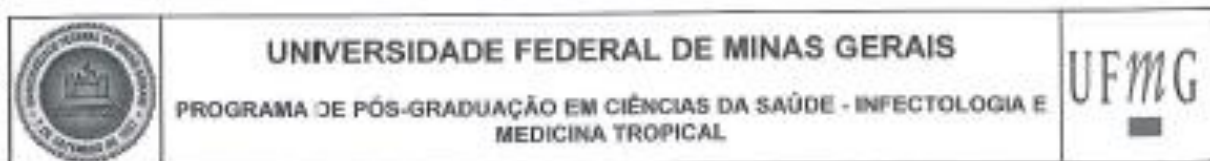
Fabiana Simão Machado (Suplente)

Maria do Carmo Pereira Nunes (Titular)

Enio Roberto Pietra Pedroso (Suplente)

Lourena Emanuele Costa (Discente Titular)

Paula Souza Lage Carvalho (Discente suplente)




FOLHA DE APROVAÇÃO


"Estudo da possível associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a periodontite crônica"

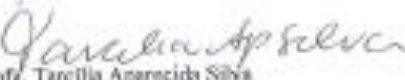
DÉBORA CERQUEIRA CALDERARO

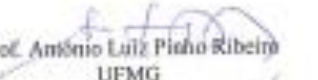
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.


Aprovada em 01 de abril de 2015, pela banca constituída pelos membros:

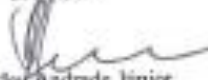

 Prof. Antonio Lúcio Teixeira Junior - Orientador
 UFMG


 Profa. Gilda Aparecida Ferreira
 UFMG

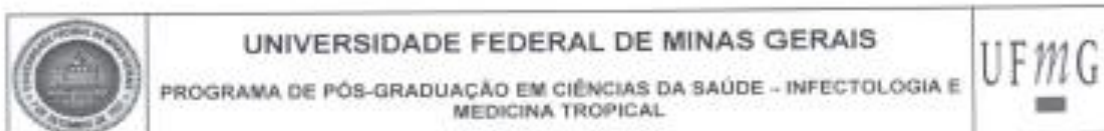

 Profa. Tarcília Aparecida Silva
 UFMG


 Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro
 UFMG


 Profa. Emília Inoue Sato
 UNESP


 Prof. Ideir Andrade Junior
 PUC-MG

Belo Horizonte, 1 de abril de 2015.



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA DÉBORA CERQUEIRA CALDERARO

Realizou-se, no dia 01 de abril de 2015, às 13:30 horas, Sala 029 - andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 132ª defesa de tese, intitulada "Estudo da possível associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a periodontite crônica", apresentada por DÉBORA CERQUEIRA CALDERARO, número de registro 2012731885, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador (UFMG), Profa. Gilda Aparecida Ferreira (UFMG), Profa. Tarcília Aparecida Silva (UFMG), Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (UFMG), Profa. Emília Inoue Sato (UNIFESP) e Prof. Ildeu Andrade Júnior (PUC-MG).

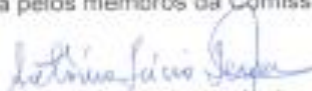
A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 01 de abril de 2015.


 Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior


 Profa. Gilda Aparecida Ferreira


 Profa. Tarcília Aparecida Silva


 Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro


 Profa. Emília Inoue Sato


 Prof. Ildeu Andrade Júnior

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior, pela dedicação, compreensão e ensinamentos.

À co-orientadora, Profa. Gilda Aparecida Ferreira, pela dedicação, compreensão, ensinamentos e apoio.

À Profa. Tarcília Aparecida da Silva, pela participação na linha de pesquisa e pelo acolhimento dos pacientes que necessitavam tratamento odontológico.

Às minhas companheiras odontólogas, Joice Dias Corrêa e Santuza Maria Souza de Mendonça, que se dedicaram integralmente a este trabalho e sem as quais o mesmo não existiria.

Aos acadêmicos Fabrícia Xavier Santos e João Guilherme Capinam Sanção, pela responsabilidade, participação e cooperação.

Aos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e voluntários que concordaram em participar deste estudo.

A todos os integrantes do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pela compreensão e cooperação. Um agradecimento especial à Neusa Beata, secretária do Serviço, pela ajuda incomensurável.

Ao Dr. Fabiano Brito, pela intermediação e apoio na realização de exames complementares.

À Liliane Souza Passos de Carvalho, secretária do Departamento do Aparelho, pelo apoio.

Aos meus amores incondicionais, o grande, meu marido Micael, e o pequeno, meu filho Rodrigo, pela grande alegria que trazem à minha vida, pelo apoio e, sobretudo, pela compreensão nos longos momentos de ausência.

Àquele que considero um filho emprestado, Micael Filho, pelo carinho, pela presença, pela compreensão e pelo apoio.

Aos meus pais. Francisco e Elza, e irmãos, Raquel e Daniel, cujo carinho, apoio e substituição nas ausências diárias foram essenciais.

Aos meus amigos de vida inteira, infância, adolescência, faculdade e mais recentes, próximos ou distantes, que sempre estão por aqui nos momentos mais importantes.

RESUMO

Introdução: Vias imunológicas e fatores genéticos predisponentes comuns à doença periodontal e ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) vêm sendo descritos. Estudos que avaliaram as associações clínicas e laboratoriais entre a periodontite e o LES, e as influências do tratamento de uma doença sobre as manifestações da outra apresentaram resultados conflitantes.

Objetivo: Comparar a frequência e a gravidade da periodontite crônica em pacientes com LES com indivíduos sem doença reumática e estudar a relação dos parâmetros de avaliação periodontal com características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com LES.

Pacientes e métodos: Setenta e cinco pacientes adultos com LES, adultos, foram comparados com 75 indivíduos sem doenças reumáticas (grupo controle), pareados por idade, escolaridade e renda. A atividade do LES foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI 2K) e a presença de dano pelo LES foi avaliada pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus* (SLICC/ACR). A avaliação odontológica incluiu a medida do índice de placa e de parâmetros usados na avaliação da doença periodontal (profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e percentual de sítios gengivais sangrantes). Foram realizadas sialometrias em repouso e estimulada durante cinco minutos e coletas de amostras de sangue e saliva.

Resultados: Cinquenta e um (68%) pacientes com LES apresentaram periodontite, comparado com 42 (56%) indivíduos do grupo controle ($p=0,13$). Considerando os 93 indivíduos com periodontite, aqueles com LES eram mais jovens que os indivíduos do grupo controle ($40,7 \pm 9,8$ versus $46,14 \pm 12,5$ anos, $p=0,02$). Os parâmetros periodontais avaliados e a gravidade da periodontite foram semelhantes entre os pacientes com LES e controles saudáveis. Os pacientes com LES e periodontite apresentaram maior idade, menor escolaridade, maior tempo de doença, maior dose acumulada de corticosteroides e menor sialometria estimulada comparados com os pacientes com LES sem periodontite.

Os pacientes com LES muito ativo (SLEDAI 2 K \geq 6) não apresentaram condição periodontal diferente dos pacientes com menor atividade ou inativos. No grupo de pacientes com LES, a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínico apresentaram correlações significativas com idade, escolaridade, tempo de doença e dose acumulada de corticosteroides. O nível de inserção clínico apresentou também significativa correlação com o SLICC/ACR. Na análise multivariada a idade foi independentemente associada com a presença de periodontite nos pacientes com LES.

Conclusões: A frequência e a gravidade da periodontite crônica foram semelhantes entre os pacientes com LES e indivíduos do grupo controle, porém os pacientes com LES apresentam esta condição em uma faixa etária mais jovem. Os parâmetros periodontais apresentaram correlação com tempo de doença, dose acumulada de corticosteroide e SLICC/ACR, sugerindo que a periodontite crônica pode associar-se a maior risco de dano pelo LES.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Periodontite. Periodontite crônica. Periodontite do adulto

ABSTRACT

Introduction: Immunological pathways and predisposing genetic factors common to periodontal disease and systemic lupus erythematosus have been described. Studies evaluating the clinical and laboratory associations between periodontitis and, LES and influences of the treatment of each disease on the clinical and laboratory manifestations of the other have yielded conflicting results.

Objectives: To compare the frequency and the severity of chronic periodontitis in SLE patients with subjects without rheumatic diseases and explore the relationship of periodontal status with clinical, laboratory and therapeutic variables of SLE patients.

Patients and methods: Seventy-five SLE adult patients were compared to 75 subjects without rheumatic diseases (control group), matched for age, educational level and income. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI 2K)* was used to measure SLE activity. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus (SLICC/ACR)* was used to evaluate SLE associated damage. The dental evaluation included measurement of plaque index and parameters used in the evaluation of periodontal disease (probing depth, clinical attachment level and percentage of gingival sites presenting bleeding on probing). Five-minute basal and stimulated sialometry was performed and blood and saliva samples were collected.

Results: Fifty-one (68%) SLE patients and 42 (56%) subjects in the control group had periodontitis ($p=0.13$). Considering the 93 subjects with periodontitis, SLE patients were younger than control group individuals (40.7 ± 9.8 versus 46.14 ± 12.5 years, $p = 0.02$). Periodontal parameters and the severity of periodontitis were similar in both groups. SLE patients with periodontitis were older, had a lower educational level, longer SLE duration, greater cumulative corticosteroids dosage and a lower stimulated sialometry than SLE patients without periodontitis. Patients with high SLE activity ($SLEDAI\ 2\ K \geq 6$) presented the same periodontal conditions of SLE less active or inactive. In the group of SLE patients, probing depth and clinical attachment level correlated to age, educational level, SLE duration and corticosteroid cumulative dosage. Clinical attachment level also

correlated to SLICC/ACR. On multivariate analysis, only age was independently associated to periodontitis in SLE patients.

Conclusions: Periodontitis frequency and severity were similar in SLE patients and in subjects of the control group. SLE patients with periodontitis were younger than control group participants with periodontitis.

Periodontal parameters were associated with variables associated with SLE duration, cumulative corticosteroid dosage and SLICC/ACR, suggesting that periodontitis may increase the risk of damage in SLE.

Key-words: Lupus erythematosus, systemic. Periodontitis. Peridontitis, chronic. Periodontitis, adult.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR: *American College of Rheumatology*

ANA: anticorpo antinúcleo

ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos

Anti-CCP: anticorpos anti-proteína citrulinada

Anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA de dupla fita

Anti-RNP: anticorpo anti-ribonucleoproteína

Anti-Sm: anticorpo anti Smith

APCs: células apresentadoras de antígenos

APRIL: ligante indutor de proliferação

AR: artrite reumatoide

BAFF: fator ativador de células B

BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group index*

BLyS: estimulador de linfócitos B

Células Th: células T auxiliaadoras

Células Treg: células T reguladoras

C1q: componente C1q do complemento

C2: Componente C 2 do complemento

C3: componente C3 do complemento

C4: componente C4 do complemento

CRP-A: polimorfismo do gene codificador da PCR do tipo A

DAS-28: *Disease Activity Score*

DHEA: deidroepiandrosterona

DM: *diabetes mellitus*

DNA: ácido deoxiribonucléico

DP: doença periodontal

FcγR: receptor da porção Fc das gamaglobulinas

HLA: antígeno leucocitário humano

HR: razão de risco

HSP: proteínas do choque térmico

IC: intervalo de confiança

ICAM: molécula de adesão intercelular

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

IFN: interferon

IL: interleucina

ImC: imunocomplexos

IMC: índice de massa corporal

IP: índice de placa

ITGAM: integrina alfa M

LES: lúpus eritematoso sistêmico

LESJ: lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Lyn: linfócitos

LYN: gene codificador da tirosina-quinase em células hematopoiéticas

MEX-SLEDAI: *Mexican-SLEDAI*

MHC: Complexo de histocompatibilidade principal

MMP: metaloproteinases

NF-kb: fator nuclear Kappa B

NIC: nível de inserção clínica

NK: *natural killer*

NO: óxido nítrico

PCR: proteína C reativa

PGE: prostaglandina E

PMN: polimorfonucleares

PTPN22: fosfatase da tirosina proteína, não receptor, tipo 22

PS: profundidade de sondagem

RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B

RC: razão das chances

RNA: ácido ribonucléico

SC: sítios concomitantes

SC%: percentual de sítios concomitantes

SLAM: *Systemic Lupus Activity Measure*

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLEDAI 2 K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*

SLICC: Clínica Colaboradora Internacional do Lúpus eritematoso sistêmico

SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso periférico

SNPs: polimorfismos de nucleotídeos isolados

SS: sangramento à sondagem

SS %: percentual de sítios com sangramento à sondagem

STAT: transdutor de sinal e ativador de transcrição

TGF: Fator de crescimento transformador

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TLR: receptores do tipo *Toll*

TREX-1: gene que codifica a enzima endonuclease 1, que degrada o DNA

VHS: velocidade de hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (adaptado de DEMA & CHARLES, 2014)	27
Figura 2: Patogênese da doença periodontal (adaptado de KINANE <i>et al.</i> , 2011)	34
Figura 3: Medida da profundidade de sondagem usando sonda periodontal milimetrada	48
Figura 4: Dentes avaliados no índice de placa segundo Silness e Løe (1964)	49
Figura 5: Representação esquemática da medida da profundidade de sondagem e do nível de inserção clínico (extraído de LOURO <i>et al.</i> , 2001)	50
Figura 6: Fluxograma dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação do lúpus eritematoso sistêmico – Critérios revisados em 1997 (adaptado de Tan <i>et al.</i> , 1982; Hochberg, 1997)	21
Tabela 2: Classificação do lúpus eritematoso sistêmico – Critérios SLICC (adaptado de Petri <i>et al.</i> , 2012)	22
Tabela 3: Frequência de periodontite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	35
Tabela 4: Avaliação da gravidade e associações terapêuticas da doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	37
Tabela 5: Definição da periodontite (adaptado de EKE <i>et al.</i> , 2012 e AAP, 2000)	51
Tabela 6: Características demográficas e clínicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=75)	55
Tabela 7: Parâmetros da avaliação de higiene oral e periodontal nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	56
Tabela 8: Correlações entre os parâmetros de avaliação periodontal e as características clínicas e terapêuticas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	56
Tabela 9: Análise comparativa de variáveis clínicas e terapêuticas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=75) com (n=51) e sem periodontite (n=24)	58
Tabela 10: Modelo de regressão logística binária final dos 75 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico considerando a periodontite como variável dependente	59
Tabela 11: Características demográficas e condição periodontal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=75) e indivíduos do grupo controle (n=75)	61
Tabela 12: Características demográficas e condição periodontal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=66) e indivíduos do grupo controle (n=74) após exclusão dos pacientes diabéticos	62
Tabela 13: Características demográficas e condição periodontal dos pacientes com periodontite com lúpus eritematoso sistêmico (n=51) e indivíduos do grupo controle (n=42)	63

Tabela 14: Características demográficas e condição periodontal dos pacientes com periodontite com lúpus eritematoso sistêmico (n=42) e indivíduos do grupo controle (n=41) após exclusão dos pacientes diabéticos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1. Lúpus eritematoso sistêmico	19
2.2. Fisiopatologia do lúpus eritematoso sistêmico	24
2.3. Doença periodontal	29
2.4. Fisiopatologia da doença periodontal	33
2.5. Doença periodontal no lúpus eritematoso sistêmico	35
3. HIPÓTESE DO TRABALHO	42
4. OBJETIVOS	43
5. MÉTODOS	44
5.1. População estudada	44
5.1.1. Critérios de inclusão	44
5.1.2. Critérios de exclusão	44
5.2. Desenho do estudo	45
5.3. Avaliação médica	45
5.4. Avaliação odontológica	46
5.4.1. Sialometria	46
5.4.2. Avaliação periodontal	47
5.5. Análise estatística	51
6. RESULTADOS	53
6.1. População do estudo	53
6.2. Características dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	54
6.3. Associações entre as variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas e condição periodontal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	56
6.4. Comparações intergrupos	59
7. DISCUSSÃO	67
8. CONCLUSÕES	75
9. REFERÊNCIAS	76
10. APÊNDICES	91
APÊNDICE A: Artigo aceito para publicação na Revista Brasileira de Reumatologia e carta de aceite	91

APÊNDICE B: Protocolo de coleta de dados médicos – Grupo lúpus eritematoso sistêmico	92
APÊNDICE C: Termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	99
APÊNDICE D: Protocolo de coleta de dados clínicos do grupo controle	101
APÊNDICE E: Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo Controle	103
APÊNDICE F: Protocolo de coleta dos dados odontológicos	104
11. ANEXOS	108
ANEXO A: SLEDAI 2K	108
ANEXO B: SLICC/ACR	109
ANEXO C: Periodontograma	110
ANEXO D: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais	111

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As doenças periodontais (DP) reúnem um grupo de doenças infecto-inflamatórias crônicas, que resultam da interação entre os biofilmes supra e subgingival formados por periodontopatógenos (principalmente bactérias gram negativas anaeróbias) e a resposta inflamatória gerada pelo hospedeiro. A gengivite, forma mais comum de doença periodontal, é um processo inflamatório que se caracteriza por eritema, edema e sangramento gengival causado pela placa bacteriana. O filme bacteriano associado à gengivite é reversível e afeta apenas o tecido gengival. A periodontite caracteriza-se por inflamação gengival que ocorre em resposta às bactérias patogênicas (periodontopatógenos) presentes no filme gengival, que desencadeiam uma resposta inflamatória do hospedeiro, resultando na perda do tecido conectivo suportivo e do osso alveolar (WILDER & MORETTI, 2011).

Associações entre as doenças reumáticas e a DP vêm sendo estudadas e descritas. As evidências mais robustas sugeriram associação entre a DP e a artrite reumatoide (AR). Estudos de modelos experimentais, caso-controle e populacionais sugeriram maior frequência e gravidade da DP em pacientes com AR e demonstraram a presença de vias imunológicas, inflamatórias e predisposição genética comuns nas duas doenças (SMITH *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2013; CHRYSANTHAKOPOULOS *et al.*, 2014; DISSICK *et al.*, 2014; QUIRKE *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014). Além disso, Arvikar *et al.* (2013) descreveram maior frequência de anticorpos séricos contra a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, um dos patógenos periodontais que produz uma enzima capaz de induzir a citrulinização de peptídeos humanos, em pacientes com AR inicial e estabelecida, e sua associação com a positividade para os anticorpos anti-proteína citrulinada (anti-CCP), elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e maior *Disease Activity Score* (DAS-28) (ARVIKAR *et al.*, 2013), confirmando um possível papel para esta bactéria na fisiopatologia da AR.

Alguns estudos corroboraram estes resultados ao demonstrar melhora da periodontite associada ao tratamento com anticorpos anti-fator de necrose

tumoral (TNF) (HAN *et al.*, 2013) e melhora da atividade inflamatória da AR após o tratamento da periodontite (KAUR *et al.*, 2013; KAUR *et al.*, 2014).

Evidências de possíveis relações entre a DP e outras doenças reumáticas, como a síndrome de Sjögren, a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a esclerose sistêmica e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) são menos robustas e mais controversas (GONZALES *et al.*, 1999).

O LES é uma doença crônica do tecido conjuntivo, que cursa com envolvimento multissistêmico e uma ampla variedade de manifestações clínicas e laboratoriais (MANZI *et al.*, 2003; FREIRE, 2008; LANNA *et al.*, 2014). A sua etiologia não é bem conhecida, mas admite-se que vários fatores podem contribuir para o desencadeamento do LES, entre eles, destacam-se fatores genéticos, ambientais, hormonais e emocionais (HAHN *et al.*, 2005). As infecções crônicas também apresentam papel importante na patogênese do LES porque podem intensificar respostas imunes indesejáveis. (SCHUR & HAHN, 2011).

A ativação imunológica que ocorre na periodontite crônica também apresenta uma série de mecanismos fisiopatológicos semelhantes àqueles identificados em pacientes com LES (AGARWALL *et al.*, 1994). A periodontite e o LES compartilham ainda uma predisposição genética associada a determinados polimorfismos genéticos (KOBAYASHI *et al.*, 2003; KOBAYASHI *et al.*, 2007).

A influência do LES ou de seu tratamento sobre os parâmetros da periodontite e destes sobre a atividade ou dano pela doença em pacientes com LES são assuntos que ainda não foram completamente esclarecidos. O meu interesse no estudo do LES, aliado ao desafio em estudar essas relações e avaliar seu impacto em decisões terapêuticas e potenciais benefícios aos pacientes com esta doença, suscitaram a realização do presente estudo, que pretende avaliar as possíveis relações das variáveis inflamatórias, clínicas e terapêuticas do LES com a periodontite.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença crônica do tecido conjuntivo, de etiologia multifatorial, considerada o protótipo das doenças inflamatórias autoimunes (MANZI *et al.*, 2003; FREIRE, 2008; LANNA *et al.*, 2014).

Nos Estados Unidos da América a prevalência do LES varia de 14,6 a 50,8 casos /100.000 habitantes. A incidência, que difere entre as diferentes populações, varia de 1,15 a 9,3 casos/100.000 habitantes/ano (LANNA *et al.*, 2014). No Brasil, faltam estudos sobre a prevalência do LES. Estudos de incidência, um realizado na região Nordeste (VILAR *et al.*, 2003) e outro conduzido na região Sul do Brasil (NAKASHIMA *et al.*, 2011), identificaram, respectivamente, incidências de 8,7 e 4,8 casos/100.000 habitantes/ano.

O LES pode manifestar-se em qualquer faixa etária e acomete tanto mulheres quanto homens, mas apresenta maior incidência em mulheres jovens (MANZI *et al.*, 2003). Nos estudos brasileiros a frequência variou de 9,3 a 14 mulheres para cada homem e a faixa etária variou de 31,8 a 41,5 anos no momento do diagnóstico (VILAR *et al.*, 2003; NAKASHIMA *et al.*, 2011).

A etiologia do LES não é bem conhecida, mas se admite que vários fatores podem contribuir para o seu desencadeamento, entre eles, destacam-se fatores genéticos, ambientais, hormonais e emocionais. A interação entre esses diferentes fatores associa-se à perda do controle imunorregulatório e da tolerância imunológica. O processo é direcionado para a produção de anticorpos patogênicos e complexos autoimunes, ativação do sistema do complemento e irregularidades do sistema imunológico, que permitem a persistência de linfócitos B e T patogênicos, o processamento de autoantígenos pelas células apresentadoras de antígenos, hiperativação de células B e T e falência das vias regulatórias que deveriam interromper esse processo (HAHN *et al.*, 2005; FREIRE, 2008).

Trata-se de doença de natureza dinâmica, com sinais e sintomas variados, que podem acometer os diversos órgãos e sistemas isolada ou simultaneamente, o que torna o seu diagnóstico difícil. Por isto, foram

desenvolvidos critérios de classificação para o LES em 1971, que foram posteriormente revisados em 1982 e em 1997. Esses critérios foram inicialmente desenvolvidos para permitir a comparação entre as diferentes populações de pacientes com LES nos estudos, mas frequentemente são utilizados no diagnóstico desta doença. Os critérios de classificação do LES são mostrados na tabela 1. A combinação de quatro ou mais dos 11 critérios, bem documentado em qualquer momento da evolução da história do indivíduo, torna muito provável o diagnóstico de LES, com especificidade e sensibilidade de 95% e 75%, respectivamente (TAN *et al.*, 1982; HOCHBERG, 1997).

Recentemente, estes critérios de classificação foram revistos e validados pela Clínica Colaboradora Internacional do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLICC), para melhorar sua relevância clínica e incorporar novos conhecimentos acerca da imunologia do LES (PETRI *et al.*, 2012). O paciente deve apresentar pelo menos quatro critérios, que incluam pelo menos um critério clínico e um critério imunológico, ou o paciente deve ter uma nefrite lúpica confirmada por biópsia com anticorpos antinucleares ou anti-dsDNA positivos (tabela 2).

Os medicamentos indicados para o tratamento dos pacientes com LES são os corticosteroides, os antimaláricos, os imunossupressores e, mais recentemente, os imunobiológicos, cujos efeitos colaterais são frequentes e potencialmente graves. Os corticosteroides associam-se à hipertensão arterial sistêmica, ao *diabetes mellitus* (DM), osteoporose, e infecções graves por germes comuns ou atípicos, entre outros. Os imunossupressores e imunobiológicos associam-se à maior frequência de infecções e neoplasias. Os antimaláricos podem levar a alterações retinianas e de campo visual. Desta forma, a detecção precoce e com boa acurácia da presença de atividade do LES é muito importante, pois permite o adequado planejamento do tratamento da doença, com o objetivo de redução da mortalidade e morbidade, ao mesmo tempo em que evita o tratamento desnecessário de lesões já estabelecidas (sequelares) e os efeitos colaterais das medicações (FREIRE, 2008).

Tabela 1 – Classificação do lúpus eritematoso sistêmico – Critérios revisados em 1997 (adaptado de TAN *et al.*, 1982; HOCHBERG, 1997)

1-	Rash malar – Eritema fixo, plano ou elevado, em eminências malares, poupando o sulco nasolabial
2-	Rash discoide – Placas eritematosas elevadas com áreas de ceratose e descamativas e perdas foliculares. Cicatrização atrófica em lesões antigas.
3-	Fotossensibilidade – Rash cutâneo como resultado de exposição solar, informado pelo paciente ou observado pelo médico
4-	Úlceras orais – Ulceração oral ou nasofaríngea indolor, observada pelo médico
5-	Artrite – artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas caracterizada por dor, edema ou derrame articular
6-	Serosite
a)	Pleurite – história de dor pleurítica ou atrito pleural ouvido por médico ou evidência de derrame pleural OU
b)	Pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito pericárdico ou evidência de derrame pericárdico
7-	Alterações renais
a)	Proteinúria persistente superior a 0,5 g/24 h ou 3+ em urina rotina
b)	Cilindros celulares – eritrocitários, hemogolínúricos, granulosos, tubulares ou mistos
8-	Alterações neurológicas
a)	Convulsões – na ausência de drogas ou alterações metabólicas que causem convulsões OU
b)	Psicose – na ausência de drogas ou alterações metabólicas que causem psicose
9-	Alterações hematológicas
a)	Anemia hemolítica – com reticulocitose OU
b)	Leucopenia – inferior a 4000/mm ³ em duas ou mais ocasiões OU
c)	Linfopenia – inferior a 1500/mm ³ em duas ou mais ocasiões OU
d)	Plaquetopenia – inferior a 100.000/mm ³ na ausência de drogas que causem plaquetopenia
10-	Alterações imunológicas
a)	Anti-DNA – anticorpos anti-DNA nativo em títulos anormais OU
b)	Anti-Sm – presença de anticorpos anti-Sm OU
c)	Presença de anticorpos antifosfolípidos – baseado em (1) uma concentração sérica anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, (2) um teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método padrão, (3) um teste sorológico falso-positivo para a sífilis por pelo menos seis meses e confirmado por um teste treponêmico de imobilização do <i>Treponema pallidum</i> ou absorção de anticorpos treponêmico por imunofluorescência negativo
11-	Anticorpos antinucleares – títulos anormais de anticorpos antinucleares pela imunofluorescência ou teste equivalente em qualquer tempo, na ausência do uso de drogas associadas à síndrome do lúpus induzidos por drogas

A avaliação de atividade do LES associa a impressão clínica do médico que acompanha o paciente, a pesquisa de marcadores inflamatórios inespecíficos como VHS e a proteína C reativa (PCR) (que teria menor relevância na avaliação da atividade inflamatória do LES) e marcadores de atividade mais específicos como os anticorpos anti-dsDNA e a dosagem dos níveis séricos do complemento (STEIMAN *et al.*, 2014; FREIRE, 2008).

Tabela 2: Classificação do lúpus eritematoso sistêmico - Critérios SLICC (adaptado de PETRI *et al.*, 2012)

Critérios clínicos

1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo:

Rash malar do lúpus (exceto rash malar discoide)

Lúpus bolhoso

Necrólise epidérmica tóxica – variante associada ao LES

Rash maculopapular do lúpus

Rash por fotossensibilidade do lúpus na ausência de dermatomiosite

OU

Lúpus cutâneo subagudo (lesões psoriasiformes não induradas e/ou lesões policíclicas anulares que se resolvem sem deixar cicatrizes, embora ocasionalmente possam deixar despigmentação pós-inflamatória ou telangiectasias)

2. Lúpus cutâneo crônico, incluindo rash discoide clássico localizado (acima do pescoço) ou generalizado (acima e abaixo do pescoço)

Lúpus hipertrófico (verrucoso)

Paniculite lúpica (lúpus profundo)

Lúpus mucoso

Lúpus eritematoso tímido

Lúpus pérnio

Sobreposição lúpus discoide/líquen plano

3. Úlceras orais

Palato

Bucal

Língua

OU

Úlceras nasais na ausência de outras causas, tais como vasculites, doença de Behçet, infecções (ex. Herpética), doença inflamatória intestinal, artrite reativa

4. Alopecia não associada à escarificação (afinamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos visivelmente quebradiços) na ausência de outras causas tais como alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica

5. Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por edema ou derrame articular OU dor articular de pelo menos duas articulações associada à rigidez matinal de pelo menos 30 minutos

6. Serosite

Pleurisia típica por mais de um dia

OU derrame pleural

OU atrito pleural

Dor pericárdica típica (dor em decúbito que melhora com a posição sentada e inclinação para frente) por mais de um dia

OU derrame pericárdico

OU atrito pericárdico

OU pericardite pela eletrocardiografia na ausência de outras causas,

7. Renal

Relação proteína-creatinina urinária (ou proteinúria de 24 h) representando 500 mg proteína/24 h

OU cilindros celulares hemáticos

8. Neurológico

Convulsões

Psicose

Mononeurite múltipla na ausência de outras causas conhecidas, tais como vasculites

Mielite

Neuropatia craniana ou periférica na ausência de outras causas conhecidas, tais como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus

Estado confusional agudo na ausência de outras causas, incluindo causas tóxico/metabólicas, uremia e drogas

9. Anemia hemolítica

10. Leucopenia (4000/mm³ pelo menos uma vez) na ausência de outra causa conhecida, tais como síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal)

OU

Linfopenia (1000/mm³ pelo menos uma vez) na ausência de outras causas conhecidas, tais como corticosteroides, drogas e infecção

11. Trombocitopenia (100.000/mm³ pelo menos uma vez) na ausência de outras causas conhecidas, tais como drogas, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica

Critérios imunológicos

1. ANA acima do limite de referência do laboratório

2. Anti-dsDNA acima do limite de referência do laboratório (ou duas vezes o valor de referência se testado por ELISA)

3. Anti-Sm: presença do anticorpo contra o antígeno nuclear Sm

4. Positividade para os anticorpos antifosfolípides, determinado conforme qualquer um dos seguintes:

Positividade para o anticoagulante lúpico

Falso-positivo para o teste rápido da reagina plasmática

Títulos moderados ou elevados dos níveis de anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM)

Testes positivos para o anticorpo anti-beta-2-glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)

5. Complemento consumido

C3 baixo

C4 baixo

CH50 baixo

6. COOMBS' direto positivo (*na ausência de anemia hemolítica*)

SLICC: Clínica Colaboradora Internacional do Lúpus eritematoso sistêmico. LES: lúpus eritematoso sistêmico. ANA: anticorpo antinuclear. Anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA de dupla fita. ELISA: ensaio imunoenzimático. Anti-Sm: anticorpo anti-Smith

Os índices de atividade foram criados para tentar padronizar a avaliação da atividade do LES em estudos científicos, mas vêm sendo cada vez mais usados na prática clínica. Os mais usados são o *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index* (SYMMONS *et al.*, 1988; ISENBERG *et al.*, 2005), o *European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)* (VITALI *et al.*, 1992), o *Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)* (PETRI *et al.*, 1992; BAE *et al.*, 2001, GRIFFITHS *et al.*, 2005; FREIRE, 2008), o *Lupus Activity Index (LAI)* (PETRI *et al.*, 1992; LIANG *et al.*, 1989, GRIFFITHS *et al.*, 2005; FREIRE, 2008), o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* e algumas de suas variações (MEX-SLEDAI, SLEDAI 2K, SLEDAI 2 K modificado) (BOMBARDIER *et al.*, 1992; GLADMAN *et al.*, 2002; URIBE *et al.*, 2004).

O SLEDAI-2K (GLADMAN *et al.*, 2002) é uma modificação da versão original do SLEDAI (BOMBARDIER *et al.*, 1992) que registra manifestações da doença que ocorreram nos dez dias anteriores à avaliação clínica. Ele inclui 24 manifestações com pesos que variam de 1 a 8, com um escore máximo de 105. No SLEDAI-2K, a presença de qualquer rash, alopecia, úlceras mucosas e uma

proteinúria nova, recorrente ou persistente em valores superiores a 500 mg/24 h é valorizada (Anexo A). O SLEDAI-2K modificado é calculado omitindo-se as variáveis imunológicas do SLEDAI-2K (URIBE *et al.*, 2004). Todos estes índices foram validados e apresentam boa confiabilidade, validade, reprodutibilidade e sensibilidade a mudanças (PETRI *et al.*, 1992; URIBE *et al.*, 2004; GRIFFITHS *et al.*, 2005; FREIRE, 2008). O SLEDAI 2 K ≥ 6 sugere alta atividade do LES (FURIE *et al.*, 2011). Em estudos prospectivos, um aumento de 4 ou mais pontos no SLEDAI-2K é utilizado como definição para a ocorrência de um *flare* do LES (INÊS *et al.*, 2014).

O prognóstico dos pacientes com LES melhorou devido aos avanços no tratamento e reconhecimento das formas mais leves da doença. Observou-se uma redução da mortalidade precoce associada à atividade da doença ou ao seu tratamento e, em consequência disto, houve a necessidade do desenvolvimento de medidas de morbidade desta doença, cuja redução tornou-se uma das metas do tratamento destes pacientes (BARR *et al.*, 1999).

O índice de avaliação de dano pelo LES que se encontra validado e vem sendo amplamente utilizado é o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus* (SLICC/ACR). Considera-se que houve dano associado ao LES ou ao seu tratamento quando a característica que compõe o SLICC/ACR está presente por pelo menos seis meses. Este índice encontra-se descrito no Anexo B (GLADMAN *et al.*, 1996, GRIFFITHS *et al.*, 2005; FREIRE, 2008).

2.2. Fisiopatologia do lúpus eritematoso sistêmico

A etiopatogênese do LES ainda permanece desconhecida, mas os diferentes estudos apontam que ela seja de natureza multifatorial, com a participação de fatores genéticos, hormonais e ambientais no desenvolvimento das anormalidades imunológicas que caracterizam esta doença (LANNA *et al.*, 2014).

As evidências de uma suscetibilidade genética associada ao desenvolvimento do LES são o aumento de 10 vezes na ocorrência da doença em gêmeos monozigóticos quando comparados aos gêmeos dizigóticos, um

risco relativo oito vezes maior do LES se manifestar em parentes de primeiro grau e o fato de 10% a 16% dos pacientes com esta doença apresentarem um parente de primeiro ou segundo graus também afetados por ela (HAHN *et al.*, 2005, LANNA *et al.*, 2014). Estudos de associação com o genoma identificaram 30 a 40 *loci* com polimorfismos (e raramente mutações) que predisõem ao LES (MOSEER *et al.*, 2009). Os fatores genéticos que se associam à maior razão de risco, (5 a 25) para o desenvolvimento do LES são deficiências de componentes do complemento C1q (necessário para o clareamento das células apoptóticas), C4A e B, C2 ou a presença de uma mutação no gene TREX-1 (que codifica a enzima endonuclease 1, que degrada o DNA). Todos eles ocorrem raramente, mas isoladamente predisõem ao LES (BARCELLOS *et al.*, 2009, LANNA *et al.*, 2014).

As alterações genéticas mais comuns associadas ao LES são as encontradas no *locus* do complexo de histocompatibilidade principal (MHC ou HLA) (BARCELLOS *et al.*, 2009, LANNA *et al.*, 2014). Os *loci* predisponentes são HLA-DR2 e o HLA-DR3, que se associam a uma razão de risco de aproximadamente 2. Esta região gênica envolve múltiplos genes, cujas interações são complexas e variam nos diferentes grupos étnicos. Desta forma, no *loci* do HLA-DRB1, o HLA-DRB1*0301 e o HLA-DRB1*1501 predisõem ao LES, enquanto o HLA-DRB1*1401 reduz o risco desta doença (BARCELLOS *et al.*, 2009, LANNA *et al.*, 2014).

A combinação entre a ocorrência ou a presença de genes de suscetibilidade e a ausência de genes protetores (tais como polimorfismos do TLR5 ou variante com perda da função da fosfatase da tirosina proteína, não receptor, tipo 22 (PTPN22)) é necessária para haver a suscetibilidade genética ao desenvolvimento da doença (LANNA *et al.*, 2014).

A ocorrência de polimorfismos de nucleotídeos isolados (SNPs) tem sido relacionada a diferentes manifestações clínicas do LES. Desta forma, o SNP no terceiro *intron* do transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) 4 aumenta o risco da produção de anticorpos anti-DNA, nefrite e síndrome antifosfolípide em diferentes populações. Os SNPs associados ao LYN (gene codificador da tirosina-quinase em células hematopoiéticas) diminuem a suscetibilidade ao LES e suas manifestações hematológicas em populações europeias e americanas.

Um alelo CRP-A (polimorfismo do gene codificador da PCR do tipo A) associa-se à ocorrência da nefrite lúpica, mas protege contra a artrite. O polimorfismo dos receptores da porção Fc das gamaglobulinas (FcγRIIIa) predispõe à formação de imunocomplexos (ImC) de baixa afinidade e associa-se à nefrite lúpica. Uma variação do gene da integrina alfa M (ITGAM), uma subunidade dos receptores do tipo 3 de C3, pode levar ao desenvolvimento da doença renal, do rash discoide e de manifestações imunológicas em pacientes lúpicos de ascendência europeia (MOSER *et al.*, 2009).

Há evidências que sugerem uma função imunorregulatória de hormônios como o estradiol, a testosterona, a progesterona, a deidroepiandrosterona (DHEA) e hormônios hipofisários (ex. prolactina), o que serve como base para a hipótese de que eles podem modular a incidência e a gravidade do LES. O uso de contraceptivos com estrógeno associa-se ao aumento de 50% no risco de desenvolver LES. Menarca precoce (antes de 10 anos de idade) ou uso de estrógenos por mulheres pós-menopausa duplica o risco (McMURRAY & MAY, 2003).

O LES é primariamente uma doença associada a anormalidades na imunorregulação secundárias à perda da auto-tolerância e desenvolvimento de uma resposta imune contra autoantígenos. Há inúmeros defeitos imunológicos no LES, contudo, a etiologia destas anormalidades e quais alterações seriam primárias e secundárias não são conhecidas (LANNA *et al.*, 2014, DEMA & CHARLES, 2014).

Uma figura esquemática sugerindo um modelo para a fisiopatologia do LES encontra-se na figura 1 (adaptado de DEMA & CHARLES, 2014).

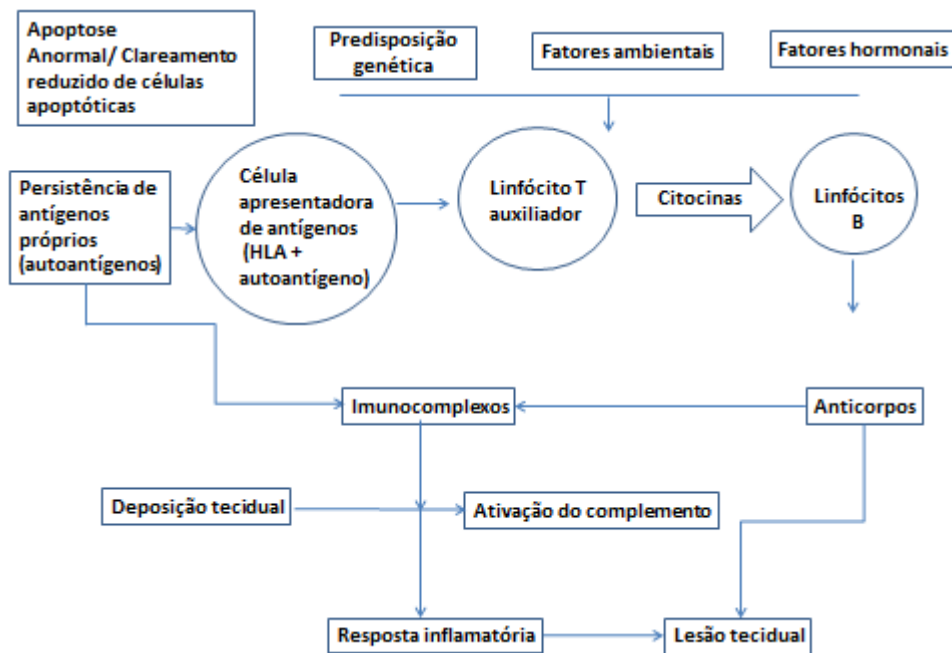


Figura 1: Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (Adaptado de DEMA & CHARLES, 2014)

Vários defeitos imunológicos desencadeiam uma cascata de eventos, que se inicia pela disfunção na apoptose (morte celular geneticamente programada), associada ao clareamento reduzido de células apoptóticas, que permite o processamento de autoantígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), tais como os macrófagos, os linfócitos B e as células dendríticas, e culminam na produção de autoanticorpos. Outra possibilidade de evento deflagrador do LES é o processamento de microorganismos pelas APCs, que pode gerar peptídeos que mimetizam autoantígenos e deflagrar a resposta autoimune (HANH *et al.*, 2005; MUÑOZ *et al.*, 2009).

Em qualquer situação acima descrita, o complexo MHC estimula a ativação e a expansão clonal de células T CD4+ autorreativas. Estas células, através da liberação de citocinas (ex. IL-4, IL-6, IL-10) ativam células B autorreativas, que proliferam e se diferenciam em células produtoras de autoanticorpos, que produzem anticorpos contra vários antígenos nucleares (ex. anti-DNA, Sm, RNP, Ro, La, nucleossomos e outros). Ao mesmo tempo, ocorre ativação do sistema imune inato, que libera IL-1, TNF- α , interferon (IFN) do tipo 1, fator ativador de células B/Estimulador de linfócitos B (BAFF/BLyS) e APRIL (ligante indutor de proliferação), que promovem a inflamação e aumentam a

sobrevivência de células B autorreativas (HANH *et al.*, 2005; MUÑOZ *et al.*, 2009; LANNA *et al.*, 2014).

Alguns complexos antígeno-anticorpo, especialmente os que contêm proteínas no DNA ou RNA, ativam o sistema imune inato, via receptores do tipo *toll* (TLR)-9 ou TLR-7. Assim, ocorrem ativação de células dendríticas e liberação de IFN tipo 1 e TNF- α , liberação por células T de IFN- γ , IL6 e IL10, enquanto células *natural killer* (NK) e T não conseguem produzir quantidades adequadas de fator de crescimento transformador (TGF)- β e continuam a estimular a formação de autoanticorpos (GERL *et al.*, 2010).

Os fatores ambientais mais estudados com papel etiopatogênico no LES são os vírus, especialmente o vírus Epstein-Barr, que estimula autoimunidade por apresentar moléculas semelhantes a alguns autoantígenos, além da luz ultravioleta, que ativa células cutâneas (queratinócitos) a produzirem citocinas inflamatórias que estimulam as células B a produzirem anticorpos. A luz ultravioleta também aumenta atividade inflamatória sistêmica, pois interfere com o processamento de antígenos e a ativação dos macrófagos, diminui a metilação do DNA das células T, que podem tornar-se autorreativas. Outros fatores descritos associados a etiopatogênese do LES são a exposição à sílica e as alergias medicamentosas (SOMERS & RICHARDSON, 2014).

As manifestações clínicas do LES são mediadas pela formação de autoanticorpos e ImC patogênicos (SCHUR & HAHN, 2011).

As lesões cutâneas derivam da exposição ultravioleta e de diferentes alterações imunológicas cutâneas, como alteração do DNA, ativação do complemento, deposição de anticorpos anti-Ro, anti-La, anti-RNP, alteração no clareamento de queratinócitos apoptóticos, aumento de produção de IL-1 pelos queratinócitos e células de Langerhans, entre outras, que deflagram a resposta inflamatória local (SCHUR & HAHN, 2011).

No LES também ocorre a formação de anticorpos anti-antígenos de superfície (ex. antígenos de membrana de 66-kDa, de 55-kDa, de 18-kDa), que se ligam a eritrócitos, leucócitos, plaquetas e células neuronais e associam-se às manifestações hematológicas e neurológicas do LES (SCHUR & HAHN, 2011).

Outros anticorpos frequentes em pacientes com LES são os anticorpos antifosfolípides, que se associam à ocorrência de trombozes venosas e arteriais e a infartos placentários (que levam à perda gestacional) (SCHUR & HAHN, 2011).

O dano tecidual na nefrite lúpica associa-se à deposição de ImC (o anticorpo mais associado à nefrite é o anti-dsDNA) e subsequente ativação do complemento em mesângio e espaços subepitelial e subendotelial (SCHUR & HAHN, 2011).

Em resumo, a predisposição genética, associada aos estímulos ambientais e hormonais, facilita a exposição de autoantígenos, que são processados por APCs e células B. Os antígenos processados ativam células T e se ligam a receptores de células B, direcionando o processo para a produção de anticorpos patogênicos. Esses se ligam aos antígenos para formar ImC, que se depositam em órgãos-alvo gerando lesão. As células-alvo lesadas liberam mais antígenos, que perpetuam o processo inflamatório. Além disto, as vias regulatórias, que deveriam interromper o processo, não funcionam adequadamente (SCHUR & HAHN, 2011; LANNA *et al.*, 2014; DEMA & CHARLES, 2014; SOMERS & RICHARDSON, 2014).

2.3. Doença periodontal

As doenças periodontais (DP) reúnem um grupo de doenças infecto-inflamatórias, caracterizadas principalmente pela gengivite e periodontite, que resultam da interação entre os biofilmes supra e subgengival e a resposta inflamatória gerada pelo hospedeiro (WILDER & MORETTI, 2011).

A gengivite é a forma mais comum de doença periodontal. Ela é um processo inflamatório caracterizado por eritema, edema e sangramento gengival causado pela interação entre o filme bacteriano e o hospedeiro. O filme bacteriano associado à gengivite é reversível e afeta apenas o tecido gengival. Contudo, a gengivite é um precursor da periodontite e a evolução da gengivite para a periodontite pode demorar semanas a anos. A gengivite é classificada como localizada ou generalizada, conforme a quantidade de sítios periodontais

avaliados que apresentam sangramento à sondagem periodontal, sendo o ponto de corte 30% dos sítios (WILDER & MORETTI, 2011).

As periodontites representam infecções do periodonto, onde geram, em pacientes predispostos, uma reação inflamatória que culmina na destruição dos tecidos de sustentação, com possibilidade de perda dos dentes (PAGE & KORNMAN, 1997). A infecção crônica pode ser causada por uma série de espécies bacterianas patogênicas presentes nas bolsas periodontais (WILDER & MORETTI, 2011).

A periodontite pode ser classificada como: crônica; agressiva; manifestação de doença sistêmica (ex. leucemia, síndrome de Ehlers-Danlos); associada à infecção endodôntica; ulcerativa necrotizante e associada a deformidades adquiridas (ex: por ressecção gengival) (WILDER e MORETTI, 2011).

A periodontite crônica, avaliada no presente estudo, é a forma mais comum de periodontite. Trata-se de doença de progressão lenta, que evolui para perda de inserção dentária. O mecanismo que deflagra a perda óssea não é bem conhecido, mas tem sido associado a uma mudança da flora bacteriana predominante de gram positivos para bastonetes gram negativos anaeróbios. Acredita-se que a placa bacteriana supragengival funciona como um reservatório de bactérias gram negativas patogênicas que, quando as defesas do hospedeiro são transpostas, migram para a região subgengival e formam um biofilme, que agride as estruturas periodontais ao seu redor. A atividade da doença periodontal e a velocidade da destruição tecidual são moduladas através da produção de citocinas e outros fatores inflamatórios, incluindo interleucinas, prostaglandinas e metaloproteinases (MMPs).

Vários parâmetros clínicos são usados na avaliação e classificação da periodontite crônica, entre eles, a profundidade de sondagem (PS), o nível ou perda de inserção clínica (NIC), a presença de sangramento à sondagem (SS), a ocorrência de sítios concomitantes (SC), que apresentam PS \geq 4 mm concomitantemente à ocorrência de SS. A perda de osso alveolar é um parâmetro radiológico usado na avaliação da periodontite crônica.

A presença de SS é avaliada durante 30 segundos após a introdução cuidadosa da sonda periodontal milimetrada no sulco gengival até o limite de sua

base. A PS corresponde à distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa gengival. O NIC é a distância entre o limite amelo-cementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival.

Os critérios usados para a definição da periodontite e a avaliação de sua gravidade variam nos diferentes estudos. Eke e colaboradores (2012) propuseram a definição e a classificação da gravidade da periodontite, que posteriormente foi adotada pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América e pela Academia Americana de Periodontia (EKE *et al.*², 2012).

Diante da heterogeneidade da classificação da periodontite usada pelos diferentes pesquisadores, alguns estudiosos, recentemente, têm também usado, como parâmetros de gravidade da DP a média das medidas de PS e NIC, o percentual de sítios com PS ou NIC < 4 mm, entre 4 e 6 mm e > 6 mm, e o percentual de sítios com SS e SC (MICELI *et al.*, 2006; ANDRUKOV *et al.*, 2011; JEONG *et al.*, 2012; CORRÊA *et al.*, 2012).

A periodontite, condição frequente principalmente na forma moderada, é a principal causa de perda de dentes em adultos. Estima-se que 5% a 15% da população dos Estados Unidos da América apresenta periodontite grave generalizada, definida como perda da inserção dentária que excede 6 mm (WILDER & MORETTI, 2011).

No Brasil, em estudo multicêntrico, 90% dos examinados apresentaram DP (COELHO *et al.*, 2008) e em estudo de revisão, foi descrita a prevalência em torno de 92,2% (CHAMBRONE *et al.*, 2008). A prevalência da periodontite crônica variou de 18% a 72% em adolescentes e adultos jovens (SUSIN *et al.*, 2011).

A cavidade bucal humana é habitada por mais de 500 espécies bacterianas, a maioria delas comensais. Uma pequena parte destas bactérias, os periodontopatógenos, associa-se à DP. Entre eles, devem-se citar *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (TAVARES *et al.*, 2007).

A DP pode servir como fonte de infecções de disseminação hematogênica (ex. endocardite infecciosa, infecção de próteses articulares) e, através de uma

série de mecanismos inflamatórios e imunológicos, pode dificultar o controle glicêmico no *diabetes mellitus* (DM) e tem sido descrita como fator de risco independente para a doença arterial coronariana, doenças pulmonares e nascimento de recém-nascidos de baixo peso (WILDER & MORETTI, 2011).

A complexa interação entre a microbiota bucal e o hospedeiro é importante para o desenvolvimento de doenças periodontais. Vários fatores e condições podem interferir e modular a relação entre o desafio microbiano e a resposta do hospedeiro. Classicamente, o envelhecimento, o DM, o tabagismo, a hipossalivação, a má higiene oral, a imunossupressão, alterações hormonais, o estresse, o uso de algumas medicações, o alcoolismo, o baixo nível socioeconômico, a baixa escolaridade, a obesidade, algumas alterações específicas da gravidez e, mais recentemente, a predisposição genética, são reconhecidos como fatores que podem alterar a patogênese, a expressão e o manejo clínico das doenças periodontais (GESSER *et al.*, 2001; ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL & PAPAPANOU, 2005; COSTA *et al.*, 2009, PISCOYA *et al.*, 2012).

Na DP, a infecção gengival deflagra diversas respostas imunológicas e inflamatórias, que envolvem a participação de células do sistema imune e de citocinas, cujo efeito final culmina na destruição dos tecidos de sustentação dentária e perda óssea alveolar. Há descrição de elevação dos níveis salivares e séricos de várias citocinas, que estariam envolvidas nos processos reguladores da destruição tecidual das estruturas de sustentação dentária e do osso alveolar. Entre elas, devem-se citar a IL-1 (α e β), a IL-6, a IL-7, a IL-8, o TNF- α , o TNF- β , o IFN- γ (inflamatórias) e IL-10 (anti-inflamatória). Ocorre ainda, participação de prostaglandinas (PGE), enzimas hidrolíticas, como as MMPs e o óxido nítrico (NO) (AGARWALL *et al.*, 1994).

O tratamento da periodontite crônica inclui instruções sobre a higiene oral e medidas para o controle da placa bacteriana, a raspagem supragengival com instrumentos manuais e ultrassônicos, a raspagem subgengival e o alisamento radicular com instrumentos manuais. A remoção mecânica dos cálculos e da placa pode ser associada ao uso de agentes antimicrobianos tópicos. Procedimentos cirúrgicos e/ou o uso de antimicrobianos sistêmicos, tais como

amoxicilina ou metronidazol, pode ser necessário nos casos graves e generalizados (WILDER & MORETTI, 2011).

2.4. Fisiopatologia da doença periodontal

Fatores ambientais que têm sido associados ao maior risco de ocorrência ou gravidade da DP incluem baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade, baixo nível de higiene oral, DM, tabagismo, imunossupressão, alterações hormonais, uso de alguns tipos de medicamentos, alcoolismo e outros (ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL & PAPAPANOU, 2005; COSTA *et al.*, 2009, PISCOYA *et al.*, 2012).

As respostas inflamatórias e imunológicas envolvidas no desenvolvimento e na progressão da doença periodontal são complexas (MICELI *et al.*, 2005. KINANE *et al.*, 2011).

Estudo de revisão recente, que avaliou os resultados dos estudos que pesquisaram os fatores genéticos associados à DP, demonstrou que estes investigaram genes que participam na regulação do sistema imunológico, tais como genes codificadores de citocinas, receptores de superfície de membrana, enzimas e genes relacionados ao reconhecimento de antígenos. Os genes da família dos receptores FC γ R (receptores da porção FC da IgG) têm recebido atenção, porque eles servem como uma ligação entre a imunidade humoral e celular e são muito importantes na resposta do hospedeiro contra as bactérias (CHAI *et al.*, 2012).

Os neutrófilos polimorfonucleares (PMN) atuam na destruição tecidual da periodontite através da liberação de fatores como espécies reativas de oxigênio, de proteases, por exemplo, as MMP, além de apresentarem um efeito anti-apoptótico, que leva à persistência destas células e predispõe a um maior dano tecidual. Os PMN também expressam ligante do receptor ativador do NF-kb (RANKL), que são associados à perda óssea alveolar e à perda de dentes, e são hiperreativos, mas a associação desta hiperreatividade com a patogenia da DP não foi esclarecida (MICELI *et al.*, 2005. KINANE *et al.*, 2011).

As principais citocinas envolvidas são a IL-1 β , o TNF- α , a IL-6 e o RANKL. Recentemente tem sido atribuído à IL-10, primariamente anti-inflamatória, um

papel pró-inflamatório, além da participação da IL-32, IL-33 e IL-37 na fisiopatologia da periodontite, que necessitam melhor elucidação. As citocinas provavelmente controlam a participação das células T na periodontite (FORD *et al.*, 2010, KINANE *et al.*, 2011). Devido à heterogeneidade genética, ambiental, epigenética e da microbiota, variações individuais na expressão e perfil das citocinas podem levar a diferentes graus de suscetibilidade, gravidade e prognóstico da periodontite (KINANE *et al.*, 2011).

O desenvolvimento da DP envolve a participação de células T. Na gengivite, há formação de infiltrado inflamatório com predominância de células Th1, enquanto, na periodontite, ocorre uma mudança para o predomínio de células Th2. O número de células T reguladoras (Treg) também está aumentado na periodontite quando comparado com a gengivite, e há células Th17 na periodontite, mas seu papel na fisiopatologia da DP ainda não foi esclarecido (KINANE *et al.*, 2011).

Em resumo, em pacientes geneticamente predispostos, fatores ambientais e infecção pelos periodontopatógenos desencadeiam uma resposta imune, que resulta na destruição dos tecidos de sustentação dentária e do osso alveolar e pode culminar na perda de dentes (KINANE *et al.*, 2011).

Na figura 2 podem ser observados possíveis mecanismos patogênicos da doença periodontal (adaptado de KINANE *et al.*, 2011).

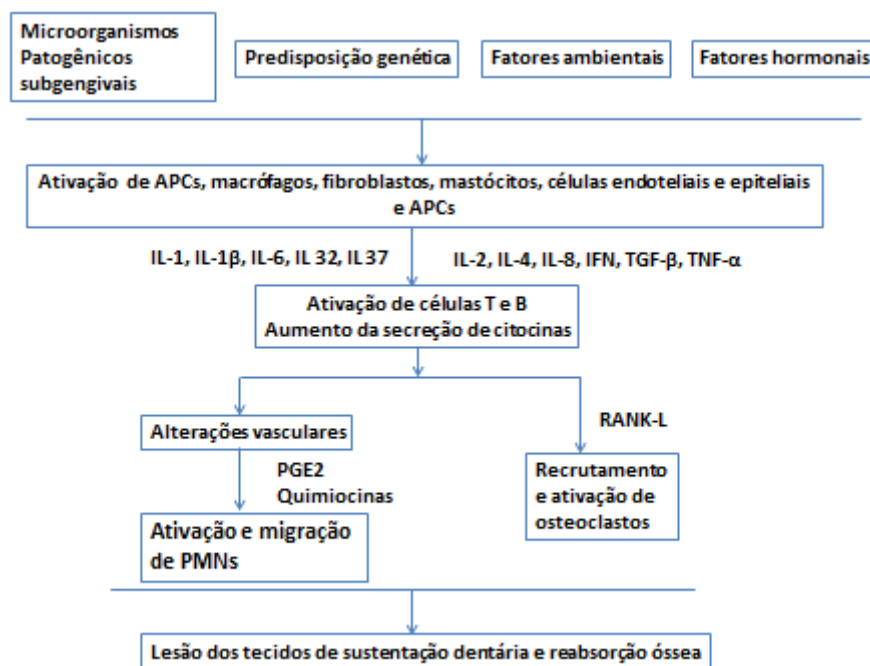


Figura 2: Patogênese da doença periodontal (adaptado de KINANE *et al.*, 2011). APCs: células apresentadoras de antígenos. IL: interleucina. TNF: fator de necrose tumoral. TGF: fator de crescimento transformador. IFN: interferon. PGE: prostaglandina E. PMNs: polimorfonucleares. RANK-L: ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B.

2.5. Doença periodontal no lúpus eritematoso sistêmico

A existência de vias imunológicas e genéticas comuns na doença periodontal e em doenças autoimunes, entre elas o LES, tem sido sugerida (GONZALES & COLEMAN 1999; MICELI *et al.*, 2005).

Relatos de caso que sugerem associações clínicas e terapêuticas entre o LES e a DP vêm sendo publicados desde a década de 1980 (VOGEL, 1981; JAWORKSKI *et al.*, 1985; NAGLER *et al.*, 1999), e atribuem a ocorrência e a maior gravidade da DP em pacientes com LES à imunossupressão causada pela doença ou por seu tratamento.

A frequência da periodontite em pacientes com LES variou, nos diferentes estudos, entre 60% e 93,8% (tabela 3) (RHODUS & JOHNSON, 1990; NOVO *et al.*, 1997; NOVO *et al.*, 1999; KOBAYASHI *et al.*, 2003; KOBAYASHI *et al.*, 2007; FABBRI *et al.*, 2014). Estudo japonês descreveu que os pacientes com LES apresentaram maior frequência de DP que a população geral do seu país (KOBAYASHI *et al.*, 2003), mas nenhum estudo comparou a frequência da DP nos pacientes com grupo controle (voluntários saudáveis). A variabilidade da frequência da periodontite encontrada nos diferentes estudos provavelmente associa-se ao uso de diferentes critérios para o seu diagnóstico ou às diferenças nos grupos de pacientes com LES quanto à gravidade ou atividade da doença. Assim, a questão da frequência da periodontite nos pacientes com LES permanece em aberto.

Tabela 3: Frequência de periodontite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Estudo	Número de pacientes com LES	Frequência de periodontite encontrada	Frequência de periodontite na população geral
RHODUS E JOHNSON (1990)	16	93,8%	Não relatada
NOVO <i>et al.</i> (1997 e 1999)	30	60%	Não relatada
KOBAYASHI <i>et al.</i> (2003)	60	70%	30%-40%
KOBAYASHI <i>et al.</i> (2007)	71	64,8%	Não relatada
FABBRI <i>et al.</i> (2014)	55	89%	Não relatada

Vários autores avaliaram a gravidade da DP em pacientes com LES em relação a voluntários saudáveis ou pacientes com DP sem LES, e seus resultados foram conflitantes. Houve parâmetros periodontais que foram semelhantes (MUTLU *et al.*, 1993; KOBAYASHI *et al.*, 2003; SOUZA, 2006; KOBAYASHI *et al.*, 2007), que foram menos graves (MEYER *et al.*, 2000; KOBAYASHI *et al.*, 2003; SOUZA, 2006; KOBAYASHI *et al.*, 2007), ou que foram mais graves (MEYER *et al.*, 1997; FERNANDES *et al.*, 2007; UMBELINO JR. *et al.*, 2010) (tabela 4).

Estes dados controversos estimularam alguns questionamentos como: a imunossupressão pelo LES ou seu tratamento aumentaria, não teria influência ou reduziria a destruição periodontal infecto-inflamatória? Os estudos que encontraram menor gravidade dos parâmetros periodontais no LES sugerem uma menor destruição periodontal imunomediada associada à imunossupressão (MEYER *et al.*, 2000; KOBAYASHI *et al.*, 2003; SOUZA, 2006; KOBAYASHI *et al.*, 2007). No entanto, não foi controlado o viés de composição do grupo controle, constituído primariamente por pacientes encaminhados para tratamento especializado e com periodontite potencialmente mais grave. Há também estudos que sugerem maior gravidade da DP nos pacientes com LES, sobretudo quando a doença está em atividade (MEYER *et al.*, 1997; FERNANDES *et al.*, 2007; UMBELINO JR. *et al.*, 2010). A imunossupressão aumentaria, então, a destruição periodontal associada à infecção crônica? Esse ponto também não está definido e necessita de novos estudos que incluam pacientes com LES ativo e inativo, avaliem a influência da atividade do LES e do tratamento imunossupressor sobre os parâmetros periodontais, e incluam grupo controle representativo da população geral com pessoas com e sem DP.

Tabela 4: Avaliação da gravidade e associações terapêuticas da doença periodontal em pacientes com LES

Estudo	Delimitação do estudo	População incluída	Desfechos avaliados	Resultados
MUTLU <i>et al.</i> (1993)	Caso-controle.	27 LES 25 controles	PS	Menor no LES.
MEYER <i>et al.</i> (2000)	Caso-controle.	46 LES 50 controles	IPV, ISG, POA	Semelhantes.
KOBAYASHI <i>et al.</i> (2003)	Caso-controle.	42 LES + DP 42 DP	PS, NIC, SP%, SS%, POA%	Menores PS, NIC e POA% no LES. SP% e SS% semelhantes.
SOUZA (2006)	Caso-controle.	16 LESJ 14 controles	IPV, ISG, NIC, PS	Menor percentual de sítios com PS \geq 3mm no LESJ. IPV, ISG e percentual de sítios com NIC \geq 2 mm semelhantes. LESJ ativo com maiores IPV e ISG que LESJ inativo.
MICELI <i>et al.</i> (2006)	Caso-controle.	17 LESJ 14 controles	PS	Menor percentual de sítios com PS \geq 4 mm no LES.
KOBAYASHI <i>et al.</i> (2007)	Caso-controle.	46 LES + DP 48 DP	PS, NIC, POA, SS%, SP%	Menores PS, NIC, POA e SS% no LES. SP% semelhantes.
FERNANDES <i>et al.</i> (2007)	Caso-controle.	48 LESJ 48 controles	IPV, ISG	Maiores no LESJ. Dose acumulada de prednisona com correlação positiva com IPV e ISG.
UMBELINO JR. <i>et al.</i> (2010)	Série de casos.	155 LES	Cálculo dental, sangramento gengival, bolsas periodontais.	Maior frequência de sangramento gengival e bolsas periodontais no LES em comparação com dados epidemiológicos da população geral.
MEYER <i>et al.</i> (1997)	Série de casos.	46 LES	Lesões de mucosa oral, perda de dentes, inflamação gengival.	Maiores no LES grave
SALES <i>et al.</i> (2010)	Série de casos submetidos a tratamento clínico da DP.	6 LES + DP	Placa bacteriana, SS% e PS, SLEDAI, PCR.	Melhora dos parâmetros periodontais, sem mudança do SLEDAI.
FABBRI <i>et al.</i> (2014)	Ensaio randomizado e controlado de tratamento clínico da DP.	49 LES + DP: 32 tratados 17 não tratados	PS, PIC, ISG, SLEDAI, PCR, VHS.	Melhora dos parâmetros periodontais e do SLEDAI no grupo tratado.

LES: lúpus eritematoso sistêmico. DP: doença periodontal (periodontite). PS: profundidade de sondagem. IPV: índice de placa visível. ISG: índice de sangramento gengival. POA: perda óssea alveolar. SP%: percentual de sítios com placa. SS%: percentual de sítios sangrantes. LESJ: lúpus eritematoso sistêmico juvenil. SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Activity Index*. PCR: Proteína C Reativa. VHS: Velocidade de hemossedimentação.

Na DP, a infecção gengival deflagra uma série de respostas imunológicas que envolvem a participação de células imunes e de citocinas, cujo efeito final será a destruição dos tecidos de sustentação dentária e a perda óssea alveolar. Há descrição de elevação dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e dos níveis salivares e séricos de várias citocinas, entre elas: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β , IFN- γ (inflamatórias) e IL-10 (anti-inflamatória) (AGARWAL *et al.*, 1999).

Os receptores do domínio constante das imunoglobulinas G (Fc γ R) participam da resposta imune, facilitando a fagocitose por opsonização e atuando na citotoxicidade celular dependente de anticorpos e na ativação de liberação de grânulos tóxicos pelas células inflamatórias. Há evidências da associação entre determinados polimorfismos genéticos dos genes codificadores desses receptores e doenças infecciosas e autoimunes. Kobayashi *et al.* (2003 e 2007) encontraram maior expressão do alelo Fc γ RIIa-R131 nos pacientes com LES e periodontite que nos pacientes com LES sem periodontite e em voluntários saudáveis (KOBAYASHI *et al.*, 2003). Eles ainda demonstraram que os pacientes com LES e periodontite apresentaram a combinação dos polimorfismos Fc γ RIIa-R131 e Fc γ RIIB-232T com maior frequência que os pacientes com LES sem periodontite, pacientes com periodontite sem doença sistêmica e voluntários saudáveis. Os alelos combinados também se associaram à maior gravidade dos parâmetros periodontais nos pacientes com LES (KOBAYASHI *et al.*, 2007). No Brasil, não há estudos genéticos de avaliação de polimorfismos genéticos comuns entre pacientes com LES ou DP, mas há evidência da associação entre o polimorfismo do receptor Fc γ (alelo Fc γ RIIa-R131) e a nefrite lúpica (Bazílio *et al.*, 2004, Gelmetti *et al.*, 2006). Uma predisposição genética comum ao LES e à DP poderia servir como elo de ligação entre as duas doenças também na população brasileira.

Por outro lado, até o momento, os estudos não identificaram associação entre a periodontite ou os parâmetros de avaliação periodontal e as provas de atividade inflamatória (VHS e/ou PCR) no LES ou o SLEDAI (SOUZA, 2006; FERNANDES *et al.*, 2007).

Dois estudos dosaram citocinas inflamatórias no fluido crevicular (que fica nas bolsas periodontais) e no soro. Souza (2006) encontrou maiores níveis

creviculares de elastase total e livre e menores níveis creviculares de IL-18, mas maiores níveis séricos de IL-18, nos pacientes com LES juvenil que no grupo controle. O NIC apresentou correlação negativa com o nível crevicular de IL-18 ($r = -0,5$; $p < 0,05$), sugerindo que esta citocina poderia ter um efeito protetor sobre a destruição tecidual associada à DP (SOUZA, 2006). No estudo de Miceli *et al.* (2006), adolescentes saudáveis apresentaram maiores níveis de IL1- β no fluido crevicular que os pacientes com LES juvenil que foram avaliados quanto à presença da doença periodontal (MICELI *et al.*, 2006).

Dois estudos avaliaram a associação entre a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e a periodontite em pacientes sem doenças reumáticas, com LES ou com artrite reumatoide (AR). A metade dos pacientes com periodontite apresentaram positividade para o ANCA. Entre os 18 pacientes com LES e periodontite, 83,3% apresentaram o ANCA. Metade dos pacientes com AR apresentou periodontite, mas a mesma não se associou a uma maior ocorrência do ANCA. O significado da associação entre o ANCA e a periodontite em pacientes saudáveis ou com LES não foi avaliado (NOVO *et al.*, 1997; NOVO *et al.*, 1999). O significado fisiopatológico da maior frequência do ANCA em pacientes com DP ou DP e LES permanece indefinido.

Em resumo, há evidências de predisposição genética comum (polimorfismos compartilhados) do LES e da DP, o que poderia justificar a associação entre as duas condições. Ainda, pelo menos do ponto de vista teórico, existem mecanismos fisiopatológicos comuns à DP e ao LES que precisam ser mais bem descritos e compreendidos, representando inclusive perspectivas para abordagens terapêuticas futuras.

Quanto às possíveis associações terapêuticas, Fernandes *et al.* (2007) encontraram correlação positiva entre a dose acumulada de corticosteroides e maiores índices de placa e sangramento gengival em pacientes com LES juvenil (respectivamente, $r = 0,385$; $p = 0,01$; $r = 0,471$; $p = 0,001$), mas não identificaram associação com o uso de antimaláricos ou imunossupressores (tabela 4) (FERNANDES *et al.*, 2007).

Dois estudos avaliaram a influência do tratamento da DP sobre a atividade do LES (tabela 4). Sales *et al.* (2010) selecionaram seis pacientes com LES (média do SLEDAI de 3,5) e DP. Os pacientes foram submetidos ao tratamento

não cirúrgico da periodontite e reavaliados 45 dias após seu término. Houve melhora significativa nos índices periodontais. O SLEDAI e a dosagem de PCR não apresentaram variações significativas após o tratamento periodontal (SALES *et al.*, 2010).

Fabbri *et al.* (2014) selecionaram 49 pacientes com LES ativo e DP, que foram alocados em dois grupos: um grupo com tratamento da DP realizado durante o estudo (n=32) e um grupo cujo tratamento da DP foi protelado para um momento após o término do estudo. Não havia diferença significativa nos valores basais de SLEDAI nos grupos tratado e controle. Os pacientes foram reavaliados três meses após o tratamento da DP. Houve redução significativa do SLEDAI no grupo tratamento (5.9 ± 4.2 vs. 3.4 ± 3.3 , $p= 0.04$), o que não ocorreu no grupo não tratado. Não houve diferenças significativas na VHS ou na PCR em ambos os grupos (tabela 4) (FABBRI *et al.*, 2014).

A maior dose acumulada de corticosteroides, dados seus efeitos imunossupressores e metabólicos locais e sistêmicos (com interferência no metabolismo ósseo), poderia associar-se à pior evolução do processo infeccioso e, conseqüentemente, à maior destruição periodontal nos pacientes com LES e DP. Precisa ser definido se o uso concomitante de imunossupressores teria efeito protetor ou, ao contrário, contribuiria para o aumento da destruição periodontal no LES e DP.

Os estudos que avaliaram a influência do tratamento da DP sobre o SLEDAI em pacientes com LES apresentaram resultados conflitantes. O estudo que não evidenciou alteração no SLEDAI incluiu um pequeno número de pacientes sem alta atividade da doença (SALES *et al.*, 2010). Outro estudo avaliou um número maior de pacientes com LES ativo, todos em pulsoterapia mensal com ciclofosfamida e corticoterapia, e evidenciou queda significativa do SLEDAI, em relação aos valores basais, nos pacientes tratados da periodontite, o que não ocorreu nos pacientes do grupo não tratado para periodontite, sugerindo um possível papel do tratamento da periodontite no controle do LES ativo (FABBRI *et al.*, 2014). Este resultado é bastante interessante, pois abre perspectivas promissoras na abordagem do LES, devendo ser confirmado por estudos controlados prospectivos. Teoricamente o controle da infecção crônica

relacionada à DP poderia reduzir o grau de ativação do sistema imune, favorecendo a resposta do LES ao tratamento imunossupressor.

Os dados acerca das possíveis associações entre o LES e a DP são controversos. A boa prática clínica, contudo, recomenda atenção à saúde oral dos pacientes com LES, idealmente com avaliação odontológica periódica. Na eventualidade de identificação de DP, seu tratamento deve ser realizado, pois ele pode influenciar positivamente a evolução do LES. Mais estudos serão necessários para estabelecer a associação entre LES e DP, assim como suas bases biológicas, e para definir claramente o efeito do tratamento de uma condição sobre a outra.

3. HIPÓTESE DO TRABALHO

A periodontite crônica é mais frequente e grave em pacientes com LES em comparação a controles, e se associa ao aumento dos índices de atividade e de dano nos pacientes com LES.

4. OBJETIVOS

- Avaliar a frequência e a gravidade da periodontite crônica em pacientes com LES e indivíduos sem doença reumática.
- Estudar a possível associação dos parâmetros de avaliação periodontal com características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com LES.

5. MÉTODOS

5.1. População do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais conforme parecer CAE 03128012.0.0000.5149, de 22 de agosto de 2012 (Anexo D).

Foram convidados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de LES de acordo com os critérios de classificação do ACR revisados em 1997 (TAN *et al.*, 1982; HOCHBERG, 1997), em acompanhamento regular no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), selecionados de maneira consecutiva conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. O Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG atende regularmente cerca de 500 pacientes com LES, geralmente de alta complexidade, provenientes de várias regiões do estado de Minas Gerais.

Também foram selecionados indivíduos voluntários, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sem diagnóstico conhecido de DP, LES ou outras doenças reumáticas, pareados com os pacientes com LES por idade, escolaridade e renda familiar mensal. Os voluntários que compuseram o grupo controle foram estudantes ou profissionais da área da saúde, profissionais administrativos e profissionais em serviços gerais, que foram consecutivamente recrutados pelos pesquisadores e incluídos no estudo.

5.1.1. Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos
- Entender o estudo e concordar em participar dele (ler e entender o termo de consentimento livre e esclarecido e dar seu consentimento por escrito na participação do estudo) (Apêndices C e E)
- Apresentar pelo menos oito dentes naturais

5.1.2. Critérios de exclusão

- Pacientes gestantes ou lactantes
- Uso bucal frequente de clorexidina ou outro antisséptico bucal

- Realização de tratamento periodontal nos últimos seis meses
- Uso de aparelho ortodôntico fixo
- Uso de antibióticos (mesmo profiláticos) por até três meses antes da avaliação periodontal
- Presença de infecção crônica conhecida (ex. infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite C, hepatite B, hanseníase ativa, tuberculose ativa).
- Presença de sobreposição do LES com outras doenças reumáticas (exceto a síndrome de Sjögren secundária)
- Presença de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico ou realização de transplante renal
- Diagnóstico e/ou tratamento de neoplasia nos últimos cinco anos antes da avaliação periodontal
- Presença de condição clínica em que a avaliação periodontal oferecesse risco ao pacientes (ex. plaquetopenia grave, valvulopatia reumática).

5.2. Desenho do estudo

Estudo de avaliação transversal, comparativo.

5.3. Avaliação médica

Os critérios de diagnóstico do LES, manifestações clínicas e laboratoriais prévias, assim como comorbidades e tratamentos já realizados, foram revisados nos prontuários. Os pacientes responderam a um questionário sobre escolaridade, situação socioeconômica, hábitos (higiene oral, tabagismo e etilismo), sintomas atuais e medicações em uso. Todos pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador para pesquisa dos sinais de atividade e de dano da doença e posteriormente foram examinados na consulta de rotina do serviço. A atividade do LES foi avaliada pelo SLEDAI-2K (GLADMAN *et al.*, 2002) (Anexo A), sendo considerados em alta atividade os pacientes com escore ≥ 6 (FURIE *et al.*, 2011). Para a medida dos danos acumulados irreversíveis causados pelo LES ou complicações do tratamento, definidos como aqueles presentes continuamente por seis meses, foi utilizado o SLICC/ACR (GLADMAN

et al., 1996, GRIFFITHS *et al.*, 2005; FREIRE, 2008) (Anexo B). Pacientes sem danos acumulados recebem pontuação zero.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados de acordo com as técnicas padronizadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas-UFMG: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa quantitativa, glicose em jejum, creatinina, bem como os níveis de complemento sérico (C3, C4) e o sedimento urinário. Os anticorpos anti-dsDNA foram pesquisados pela técnica de imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae* como substrato.

Os indivíduos voluntários que constituíram o grupo controle foram avaliados quanto à elegibilidade para o estudo e responderam a um questionário para investigação de comorbidades e medicações em uso (Apêndice D).

5.4. Avaliação odontológica

5.4.1. Sialometria

A sialometria foi empregada para aferição quantitativa do volume salivar produzido em repouso e sob estímulo, uma vez que a hipossalivação associa-se à maior frequência e gravidade da DP (ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL & PAPAPANOU, 2005; COSTA *et al.*, 2009, PISCOYA *et al.*, 2012). Os pacientes foram previamente orientados para não alimentarem ou ingerirem líquidos 30 minutos antes da coleta do material. Para coleta de saliva, os pacientes permaneceram dois minutos sem realizar movimentos de deglutição e fala.

Para sialometria em repouso, o paciente coletou toda a saliva formada na boca durante cinco minutos em um tubo milimetrado. Foi verificada a quantidade de saliva em mL (mililitros) produzida durante os cinco minutos diretamente no coletor de saliva. Dividimos o total de mililitros de saliva coletada por 5, obtendo o resultado em mL/minuto. Para sialometria sob estímulo, os procedimentos foram semelhantes aos descritos para sialometria em repouso, excetuando-se que durante a coleta o paciente mastigou o sialogogo mecânico (hiperboloide).

O volume da saliva estimulada foi classificado em hipossalivação leve (fluxo de 1,0 a 1,4 ml/min), hipossalivação moderada (fluxo 0,5 a 1,0 ml/min),

hipossalivação grave (fluxo 0,05 a 0,50 ml/min). O valor de referência para sialorreia foi considerado acima de 3,0 mL/min (CONCEIÇÃO *et al.*, 2006).

Parte da saliva coletada foi diluída 1:1 em uma solução de PBS (0,4 mM de NaCl e 10 mM de NaPO₄) contendo inibidores de proteases (0,1 mM de Fluoreto de Fenil metil sulfonil, 0,1 mM de cloreto de benzetônio, 10 mM de EDTA e 0,01 mg/mL de aprotinina A) e 0,05% de Tween-20. A solução foi homogeneizada, distribuída em alíquotas e congelada a -80°C, para posterior realização da dosagem das citocinas, que será realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. A coleta da saliva foi realizada antes da avaliação periodontal.

5.4.2. Avaliação periodontal

A investigação de doença periodontal foi realizada por dois examinadores formados em Odontologia, treinados por professor especializado em Periodontia, e ocorreu na faculdade de odontologia da UFMG ou no ambulatório Bias Fortes da Faculdade de Medicina da UFMG. A avaliação do nível de concordância dos dois examinadores foi realizada através do cálculo do índice *Kappa*, baseado nos dados obtidos de profundidade de sondagem para todas as superfícies dentárias de quatro pacientes. O nível de concordância entre os dois odontólogos foi aceitável (índice *Kappa*: 0,62). Para todas as avaliações utilizou-se a sonda periodontal Hu-Friedy® – modelo PCP15, Universidade Carolina do Norte – Chicago – Illinois – Estados Unidos da América– espelho clínico e gaze.



Figura 3: Medida da profundidade de sondagem usando sonda periodontal milimetrada

Os instrumentos foram adequadamente preparados para o exame clínico. Os conjuntos individuais espelho/sonda/gaze foram empacotados em graal cirúrgico, esterilizados em autoclave e acondicionados em local próprio. O examinador estava devidamente paramentado com os equipamentos de proteção individual preconizados.

Após limpeza prévia dos dentes com água e gaze estéril e secagem dos mesmos com seringa tríplice, foi feito o exame clínico de boca completa, com a realização da sondagem periodontal de forma circunferencial, sendo anotado o maior valor encontrado para cada um dos quatro sítios de cada dente (distal, vestibular, mesial e lingual) (PAPANOU, 1998). Foram considerados como indicadores: a presença de sangramento gengival à sondagem (SS); a profundidade de sondagem (PS) do sulco gengival e o nível de inserção clínica (NIC). Todas as medidas de cada paciente foram realizadas por um dos dois examinadores calibrados. Os dados coletados foram registrados por um colaborador individualmente em um periodontograma (Anexo C).

O nível de higiene bucal foi avaliado por meio do índice de placa (IP) descrito por Silness e Løe (Silness & Løe, 1964). Esta mensuração é baseada no registro de acúmulo de debris moles e mineralizados sobre as superfícies dos dentes 16, 12, 24, 36, 32 e 44 (FIGURA 1).

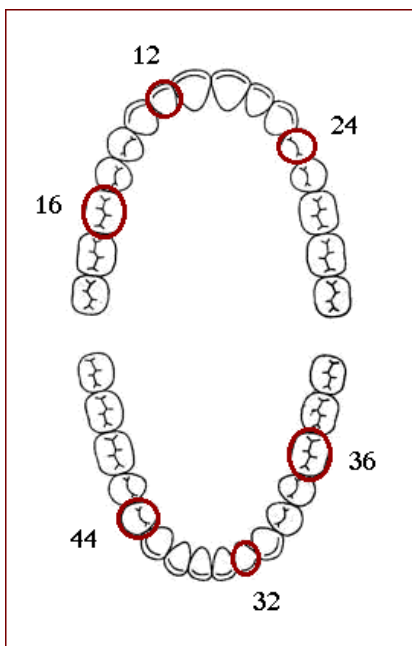


Figura 4: Dentes avaliados no índice de placa segundo Silness e Løe (1964).

O teste de sangramento foi realizado durante o exame de sondagem, mediante a introdução cuidadosa da sonda no sulco gengival até o limite de sua base. A leitura do sangramento foi realizada até 30 segundos após a sondagem. O sangramento gengival foi registrado em cada face avaliada de forma dicotômica, para sua presença ou ausência.

A PS foi obtida mensurando-se, em milímetros, a distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa gengival (Figuras 4 e 5).

O NIC foi determinado medindo-se, em mm, a distância entre o limite amelo-cementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival (Figura 5).

Os dados registrados nos periodontogramas foram avaliados individualmente para aplicação dos critérios diagnósticos e de classificação da DP propostos e cálculo da PS média (soma das medidas da PS em todos os sítios dividida pelo número de sítios avaliados), NIC médio (soma das medidas de NIC em todos os sítios dividida pelo número de sítios avaliados), percentual de sítios com SS (SS %) (soma do número de sítios que apresentaram sangramento à sondagem dividido pelo número de sítios avaliados, multiplicado por 100). Foram ainda avaliados o percentual de sítios com PS < 4 mm, entre 4 e 6 mm e superiores a 6 mm e de NIC < 4 mm, entre 4 e 5 mm e superiores a 5 mm. A presença de sítios que apresentaram PS \geq 4 mm concomitantemente à

ocorrência de sangramento à sondagem e seu percentual foram registrados como a presença de sítios concomitantes (SC) e seu percentual (SC%).

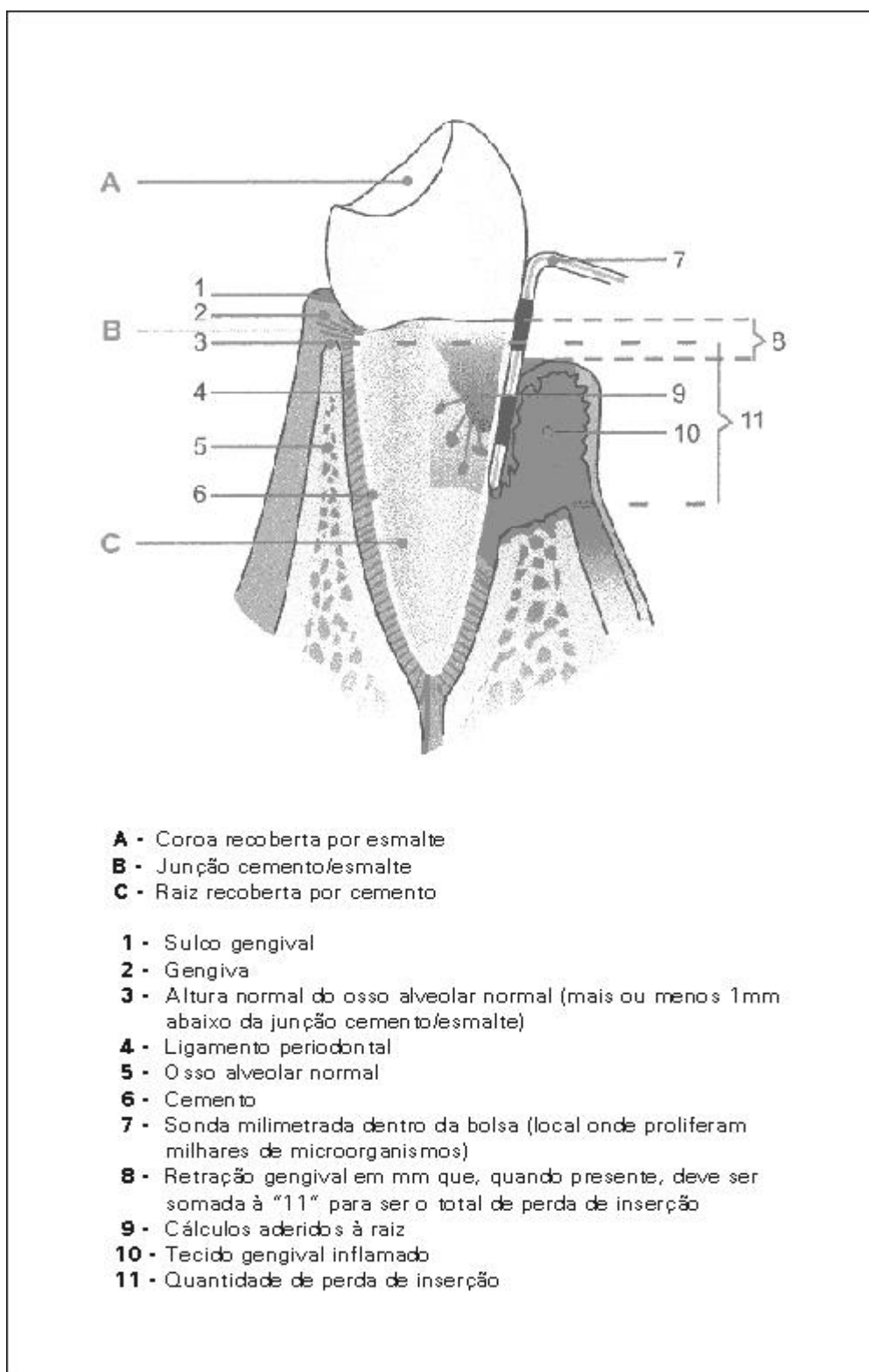


Figura 5: Representação esquemática da medida da profundidade de sondagem e do nível de inserção clínica (extraído de LOURO *et al.*, 2001)

A periodontite crônica foi definida conforme os parâmetros adaptados a partir da classificação proposta por Eke e Page (EKE *et al.*², 2012) (tabela 5).

Tabela 5: Definição da periodontite (adaptado de EKE *et al.*², 2012 e AAP, 2000)

Ausência de periodontite	Ausência dos critérios usados para o diagnóstico de periodontite leve, moderada ou grave
Periodontite leve	≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 3 mm E ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥ 4 mm (não no mesmo dente) OU ≥ 1 sítio com PS ≥ 5 mm
Periodontite Moderada	≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm (em dentes diferentes), OU ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm (em dentes diferentes)
Periodontite avançada	≥ 2 sítios interproximais em dentes diferentes com NIC ≥ 6 mm E ≥ 1 sítio interproximal com PS ≥ 5mm
Periodontite localizada	Até 30% de sítios com PS ≥ 4 mm E NIC ≥ 3
Periodontite generalizada	> 30% de sítios com PS ≥ 4 mm E NIC ≥ 3

NIC: Nível de inserção clínico. PS: profundidade de sondagem.

5.5. Análise estatística

Foi usado o programa SPSS® 17.0 (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows – SPSS Inc Chicago, IL, USA).

A avaliação da concordância entre os dois examinadores da avaliação odontológica foi feita através do teste *Kappa*.

A avaliação da distribuição da normalidade das variáveis numéricas foi feita através do teste de Kolmogorov-Smirnoff.

Foi realizada a descrição da frequência das variáveis avaliadas. As variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas como média (desvio-

padrão) e as aquelas com distribuição não normal como mediana (intervalo interquartil).

Foram realizadas análises univariada e multivariada.

Na análise univariada, as comparações de médias e medianas foram realizadas respectivamente com os testes T-Student (variáveis de distribuição normal) e Mann-Whitney (variáveis de distribuição não normal). As análises de correlações das variáveis numéricas foram feitas com o teste de Spearman (variáveis de distribuição não normal) ou Pearson (variáveis de distribuição normal). Os testes do Chi-quadrado ou exato de Fisher foram usados para comparação de variáveis categóricas.

Como as variáveis desfecho para a análise multivariada foram dicotômicas (presença ou ausência de periodontite; presença ou ausência de SLICC/ACR ≥ 1 ; presença ou ausência de SLEDAI 2 K ≥ 6) o modelo de regressão logística binária foi considerado como a análise multivariada mais apropriada. Essa técnica facilita os ajustes de potenciais fatores de confusão (HOSMER & LEMESHOW, 2000). Estimou-se a razão das chances (RC), intervalos de confiança (IC) de 95% e os valores de p para cada variável. Foram selecionadas para entrar no modelo multivariado somente as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada. Foi utilizado o método de modelagem passo a passo com seleção para trás (*Stepwise Backward Selection*), ou seja, foi progressivamente retirada do modelo a variável com maior valor de p até atingir significância estatística para todas as variáveis explicativas. Considerou-se um nível de significância final de 5%. Em todas as etapas foi feito o teste Hosmer-Lemeshow para verificar a adequação do modelo.

Os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

6. RESULTADOS

6.1. População do estudo

Foram avaliados quanto à elegibilidade para participação no estudo, 336 pacientes com LES. Participaram do estudo 75 pacientes com LES selecionados conforme fluxograma descrito na figura 6.

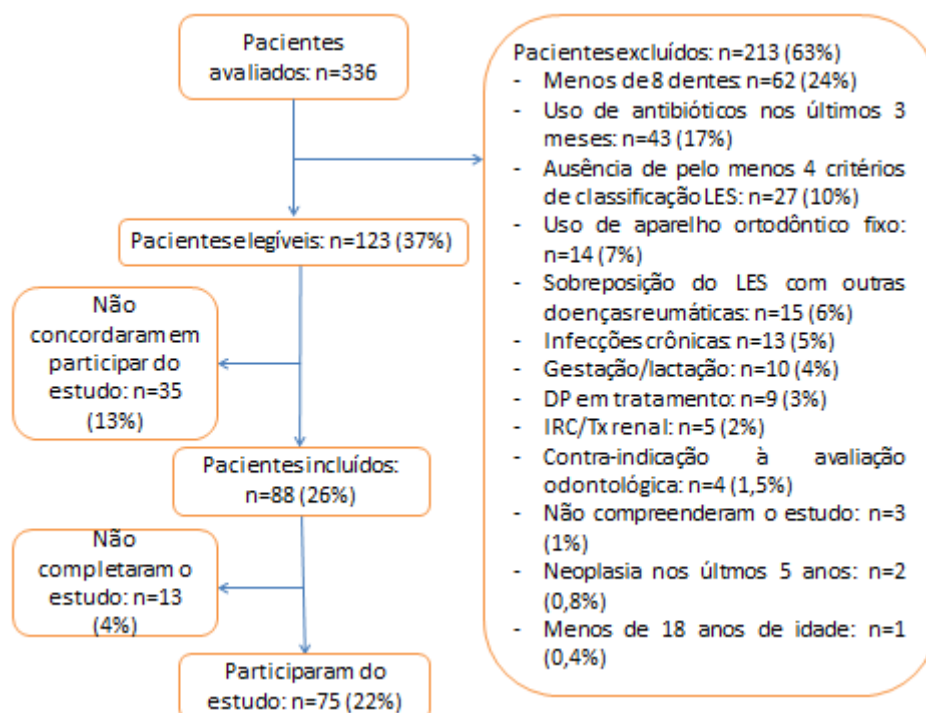


Figura 6: Fluxograma dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. LES: lúpus eritematoso sistêmico. DP: doença periodontal. IRC: insuficiência renal crônica. Tx renal: transplante renal. Critérios de classificação LES (ACR, 1982 revisados em 1997). Infecções crônicas: hepatites B ou C, tuberculose, reações hansênicas. Contra-indicações à avaliação odontológica: plaquetopenia grave, valvulopatia reumática.

Foram incluídos também 75 voluntários sem diagnóstico de LES ou outras doenças reumáticas, ou DP, que preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum dos critérios de inclusão, que foram pareados com os pacientes do grupo com LES por idade, renda familiar mensal e escolaridade.

6.2. Características dos pacientes com LES

As características individuais dos pacientes com LES são mostradas no apêndice G.

A tabela 6 descreve as características demográficas, clínicas e terapêuticas dos 75 pacientes com LES incluídos no presente estudo. As seguintes manifestações clínicas do LES foram registradas previamente em prontuário: hematológicas (linfopenia < 1500/mm³, leucopenia < 4000/mm³, anemia hemolítica ou plaquetopenia < 100000/mm³) em 69 (92%), artrite em 55 (73%), cutâneas (rash malar, lúpus discoide, lúpus subagudo ou vasculite cutânea) em 46 (61%), nefrite em 43 (57%), úlceras orais em 37 (49%), serosite em 21 (28%), sistema nervoso central (SNC) (psicose ou convulsão) em 10 (13%) e miocardite em dois (3%).

A frequência das anormalidades clínicas e laboratoriais no momento do estudo foi: manifestações cutâneas em 16 pacientes (21%), serosite em três (4%), úlcera oral em cinco (7%), nefrite em 12 (16%), manifestação do SNC (convulsão) em um (1%), artrite em cinco (7%), miocardite em um (1%) e manifestações hematológicas em 38 (51%), sendo a linfopenia a mais frequente delas 36 (48%) pacientes. O anti-dsDNA foi positivo em 24 (32%) e o complemento (C3 ou C4) estava reduzido em 30 (40%) pacientes.

No momento da inclusão no estudo, 62 (83%) pacientes estavam em uso regular de prednisona, com dose mediana (P25-P75) de 7,5 (4-20) mg, 47 (63%) em uso de antimalárico (difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina) e 59 (79%) em uso de imunossupressores (azatioprina 25, ciclofosfamida 10, metotrexato 12, micofenolato de mofetil 8, ciclosporina 5).

O escore do SLEDAI 2 K variou de zero a 18, com mediana de quatro, e o SLICC/ACR de zero a cinco, com mediana de zero. Vinte e três (31%) pacientes apresentaram alta atividade do LES, avaliada pelo escore do SLEDAI 2K \geq 6. Trinta e seis (48%) pacientes já apresentavam algum tipo de dano pelo LES, avaliado pelo escore do SLICC/ACR \geq 1.

A sialometria estimulada durante cinco minutos demonstrou que 48 (64%) pacientes produziram um volume normal de saliva, 4 (5,3%) apresentaram

hipossalivação leve; 15 (20%), hipossalivação moderada; 4 (5,3%), hipossalivação grave e 4 (5,3%), sialorreia.

A frequência de escovação dentária e uso de fio dental diários e os índices usados para a avaliação de higiene oral (IP) e para a caracterização da periodontite (PS, NIC, SS, SC) encontram-se na tabela 7.

Setenta e dois (96%) pacientes com LES tinham gengivite. Cinquenta e um (68%) pacientes com LES apresentaram periodontite. Ela foi leve em dois (4%), moderada em 36 (71%) e avançada em 13 (25%), e foi classificada como localizada em 49 (96%) e generalizada em dois (4%) pacientes com LES e periodontite.

Tabela 6 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=75)

Sexo feminino*	68 (91%)
Idade (anos) ***	36 (31-47)
Cor (Branco/Não branco) *	21 (28%) / 54 (72%)
Tempo de doença (anos)**	11,31 (7,42)
Renda familiar mensal (em salários mínimos)***	3 (2,0-4,0)
Escolaridade (anos de estudo) ***	11 (8-11)
Tabagismo atual*	8 (11%)
Uso atual de corticosteroide*	62 (83%)
Uso atual de imunossupressor*	59 (79%)
Uso atual de antimalárico*	47 (63%)
Dose acumulada de corticosteroide** (mg de prednisona)	38692.42 (28019,68)
SLEDAI 2 K ***	4 (2-7)
SLEDAI 2 K \geq 6*	23 (31%)
SLICC/ACR***	0 (0-2)
SLICC/ACR \geq 1*	36 (48%)

LES: lúpus eritematoso sistêmico. SAAF: síndrome antifosfolípide. DM: *diabetes mellitus*. SLEDAI 2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*. SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*

*valor absoluto (percentual do total)

**Média \pm desvio padrão (DP)

*** Mediana (percentil 25-percentil 75)

Tabela 7: Parâmetros da avaliação de higiene oral e periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Escovação dentária (vezes ao dia)#	3 (1-6)
Uso de fio dental (vezes ao dia)**	1 (0-2)
IP*	0,82 (0,43)
PS média (mm)**	1,9 (1,72-2,16)
PS ≤ 3 mm (%)**	97 (91-100)
PS 4-6mm (%)**	3 (0-8)
PS > 6 mm (%)**	0 (0-0)
NIC médio (mm)**	2,1 (1,88-2,51)
NIC ≤ 3mm (%)**	93 (81-99)
NIC 3-5mm (%)**	7 (1-15)
NIC > 5 mm (%)**	0 (0-2)
SS% (%)**	8,93 (3,57-16,67)
SC% (%)**	0 (0-3)

IP: Índice de placa. PS: profundidade de sondagem. NIC: nível de inserção clínico. SS%: percentual de sítios sangrantes. SC%: percentual de sítios concomitantes.

*Média (DP)

**Mediana (percentil 25-percentil 75)

Mediana (intervalo do mínimo ao máximo)

6.3. Associações entre variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas e condição periodontal dos pacientes com LES

As análises de correlação entre os parâmetros usados na avaliação periodontal e as características clínicas e terapêuticas dos pacientes com LES podem ser vistas na tabela 8.

Tabela 8: Correlações entre os parâmetros de avaliação periodontal e características clínicas e terapêuticas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

	PS média (mm)	NIC médio (mm)	SS%
Idade (anos)	$r= 0,22; p= 0,05$	$r= 0,5; p=0,00$	$r= 0,09; p=0,43$
Escolaridade (anos de estudo)	$r= - 0,29; p=0,01$	$r= - 0,37; p=0,01$	$r= -0,17; p=0,14$
Tempo de LES (anos)	$r= 0,32; p= 0,005$	$r= 0,35; p=0,002$	$r= 0,14; p=0,25$
SLEDAI 2K	$r=0,072; p=0,54$	$r=0,11; p=0,37$	$r= -0,11; p=0,35$
SLICC/ACR	$r= 0,22; p=0,058$	$r= 0,31; p=0,006$	$r= 0,09; p=0,41$
Dose acumulada de corticosteroide (mg/prednisona)	$r= 0,30; p=0,008$	$r= 0,23; p=0,049$	$r=0,22; p=0,058$

PS: profundidade de sondagem. NIC: nível de inserção clínico. SS%: percentual de sítios com sangramento à sondagem. LES: lúpus eritematoso sistêmico. SLEDAI 2K: *Systemic lupus erythematosus disease activity score 2000*. SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*.

O IP apresentou correlação negativa com a escolaridade ($r = -0,24$; $p = 0,04$), a frequência do uso diário de fio dental ($r = -0,36$; $p = 0,002$) e a sialometria de repouso ($r = -0,29$; $p = 0,009$) e estimulada ($r = -0,29$; $p = 0,01$) e positiva com o tempo de doença ($r = 0,41$; $p = 0,00$), a PS média ($r = 0,305$; $p = 0,008$) e o NIC médio ($r = 0,23$, $p = 0,048$). Não houve diferença na mediana do IP nos pacientes com e sem periodontite (Média \pm DP: $0,84 \pm 0,45$ *versus* $0,76 \pm 0,37$, $p = 0,42$).

A sialometria estimulada ou de repouso não influenciou significativamente os índices periodontais, mas os pacientes com periodontite apresentaram menor sialometria estimulada (Mediana (P25-P75): $1,5$ ($1,5-2,25$) *versus* $2,0$ ($1,5-2,38$) ml/minuto; $p = 0,02$).

Os pacientes tabagistas no momento da avaliação apresentaram maior gravidade dos parâmetros periodontais, caracterizada por maior NIC médio (Mediana (P25-P75): $2,7$ ($2,43-3,22$) *versus* $2,09$ ($1,88-2,42$) mm; $p = 0,015$). O número de anos-maço correlacionou-se com NIC médio ($r = 0,32$; $p = 0,006$), mas não com os demais parâmetros periodontais avaliados.

Os pacientes com LES e periodontite apresentaram maior idade, menor escolaridade, maior tempo de doença, maior dose acumulada de corticosteroides e uma tendência à maior frequência de SLICC > 1, comparados aos pacientes com LES sem periodontite (tabela 9).

Tabela 9: Análise comparativa de variáveis clínicas e terapêuticas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=75) com (n=51) e sem (n=24) periodontite

	Periodontite Ausente	Periodontite Presente	Valor de p
Idade (anos)***	35,5 (26,3-35)	40 (33-48)	0,001
Escolaridade (anos de estudo)***	11 (11)	11 (8-11)	0,01
Renda familiar mensal (salários-mínimos)***	2,75 (1,63-3,75)	3 (2-4)	0,65
Tempo de doença (anos)**	8,59 (5,8)	12,6 (7,8)	0,03
Escovação dentária (vezes/dia)***	3 (3)	3 (3)	0,99
Uso de fio dental (vezes/dia)***	1 (0-2)	1 (0,29-2)	0,86
Dose atual de corticosteroide (mg/prednisona) ***	6,25 (2,5-18,75)	7,5 (5-20)	0,69
Uso atual de imunossupressor*	19 (79%)	40 (78%)	0,94
Uso atual de antimalárico*	14 (58%)	33 (65%)	0,59
Dose acumulada de corticosteroide (mg/prednisona)**	30657,55 (17737,57)	42473,54 (31171,37)	0,04
SLEDAI 2K ***	2 (0-4,75)	4 (2-8)	0,17
SLEDAI 2 K ≥ 6*	5 (21%)	18 (35%)	0,2
SLICC/ACR***	0 (0-1)	1 (0-2)	0,15
SLICC/ACR ≥ 1*	8 (33%)	28 (55%)	0,08

LES: lúpus eritematoso sistêmico. SLEDAI 2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*. SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*.

* Valor absoluto (percentual de pacientes sem ou com periodontite que apresentaram a característica)

** Média (desvio padrão)

*** Mediana (percentil 25-percentil 75)

Sexo feminino ou masculino não se associou à presença de periodontite ou aos parâmetros usados na avaliação periodontal.

As manifestações clínicas ativas relacionadas ao LES não apresentaram associação com o diagnóstico de periodontite. Os cinco pacientes (6,6%) com artrite ativa apresentaram periodontite moderada ($p = 0,02$).

Todos os pacientes com LES e DM apresentaram periodontite ($p = 0,05$). Os pacientes diabéticos apresentaram maiores PS (Mediana (P25-P75): 2,12 (1,9-2,48) *versus* 1,89 (1,69-2,12) mm, $p = 0,04$) e NIC (Mediana (P25-P75): 2,63 (2,28-3,48) *versus* 2,06 (1,84-2,42) mm, $p = 0,005$) que os pacientes não diabéticos.

O diagnóstico de periodontite não apresentou associação significativa com as dosagens séricas das provas inflamatórias (VHS e PCR), níveis de complemento sérico (C3 e C4) e com os valores dos escores do SLEDAI 2 K.

Não houve diferença na frequência de positividade do anticorpo anti-dsDNA nos pacientes com e sem periodontite. Os pacientes com LES muito ativo (SLEDAI 2 K ≥ 6) não apresentaram condição periodontal diferente dos pacientes com menor atividade ou inativos.

O uso prévio ou atual de imunossupressores ou antimaláricos não apresentou associação significativa com nenhum dos parâmetros periodontais avaliados ou o diagnóstico de periodontite crônica.

Na análise multivariada, considerando a periodontite como variável dependente, incluindo as variáveis idade, escolaridade, tempo de evolução do LES, tabagismo, dose acumulada de corticosteroides, SLEDAI 2 K e SLICC/ACR e sialometria de repouso, apenas a idade associou-se independentemente à periodontite (tabela 10).

Tabela 10: Modelo de regressão logística binária final dos 75 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico considerando a periodontite como variável dependente

Variável independente	Razão das chances	Intervalo de confiança 95%		Valor de p
		Inferior	Superior	
Idade	1,12	1,04	1,19	0,001

Hosmer/Lemeshow: 0,6.

Na análise multivariada em que a variável dependente foi o escore do SLICC/ACR ≥ 1 , foram incluídas as variáveis idade, tempo de LES, dose acumulada de corticosteroides, tabagismo, IMC, IP, PS média e NIC médio, idade, tabagismo e IMC foram as únicas variáveis que permaneceram no modelo final e as variáveis periodontais não foram independentemente associadas à ocorrência do SLICC/ACR ≥ 1 .

6.4. Comparação intergrupos

Os grupos de pacientes com LES e indivíduos controles não apresentaram diferença em relação à maioria das características demográficas e variáveis periodontais. Entretanto, no grupo de pacientes com LES, a frequência de indivíduos do gênero feminino e com DM foi significativamente maior (tabela 12).

Os pacientes com LES apresentaram pior higiene oral (maior IP), menor volume de saliva produzida durante cinco minutos em repouso e maior frequência de periodontite localizada. Quando foram excluídos os pacientes diabéticos de ambos os grupos, estas diferenças desaparecem (tabela 13).

A frequência de periodontite e suas outras subclassificações foram semelhantes em ambos os grupos.

Quando avaliados apenas os pacientes com periodontite de ambos os grupos, os pacientes com LES foram mais jovens e apresentaram menor sialometria de repouso e estimulada, comparados com indivíduos do grupo controle (Tabela 14). Apenas a diferença de idade se manteve após controle da influência da diferença do número de pacientes diabéticos (tabela 15).

Tabela 11: Características demográficas e condição periodontal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=75) e indivíduos do grupo controle (n=75)

	Grupo LES	Grupo Controle	Valor p
Sexo Feminino*	68 (91%)	58 (77%)	0,03
Idade (anos)**	38 (9,8)	41 (13,9)	0,26
Cor (Branco/ Não Branco)*	20 (27%) / 55 (73%)	30 (40%) / 45 (60%)	0,08
Renda familiar mensal (salários mínimos) ***	3 (2-4)	3 (2-5)	0,1
Escolaridade (anos de estudo) ***	11 (8-11)	11 (8-13)	0,13
DM *	9 (12%)	1 (1%)	0,02
Tabagismo atual*	8 (11%)	8 (11%)	1,0
Escovação dentária (vezes/dia)***	3 (3-3)	3 (2-3)	0,07
Uso de fio dental (vezes/dia) ***	1 (0-2)	1 (0,14-1,0)	0,09
Sialometria Repouso (ml/min)***	0,8 (0,5-1,0)	1 (0,5-1,0)	0,03
Sialometria Estimulada (ml/min)***	1,5 (1-2)	2 (1,4-2,8)	0,06
IP ***	0,75 (0,5-1,13)	0,58 (0,33-0,92)	0,03
PS média***	1,9 (1,72-2,16)	1,93 (1,67-2,32)	0,9
PS < 4mm (%)***	97 (91-100)	97 (91-100)	0,68
PS 4-6mm (%)***	3 (0-8)	3 (0-9)	0,66
PS > 6mm (%)***	0 (0-0)	0 (0-0)	0,69
NIC médio***	2,1 (1,88-2,51)	2,02 (1,8-2,51)	0,41
NIC < 4 mm (%)***	93 (81-99)	94 (83-99)	0,49
NIC 4-5 mm (%)***	7 (1-5)	5 (1-12,5)	0,39
NIC ≥ 6 mm (%)***	0 (0-2)	0 (0-2)	0,59
SS% ***	8,93 (3,57-16,67)	8,65 (2,68-15,63)	0,59
SC%***	0 (0-3)	0 (0-3,4)	0,92
Periodontite leve*	2 (3%)	1 (1%)	1,0
Periodontite moderada*	36 (48%)	28 (37%)	0,19
Periodontite avançada*	13 (17%)	13 (17%)	1,0
Periodontite localizada*	49 (65%)	36 (48%)	0,03
Periodontite generalizada*	2 (3%)	6 (8%)	0,28
Periodontite*	51 (68%)	42 (56%)	0,13

LES: lúpus eritematoso sistêmico. DM: diabetes mellitus. IP: índice de placa. PS: profundidade de sondagem média. NIC: nível de inserção clínico médio. SS%: percentual de sítios com sangramento à sondagem. SC%: percentual de sítios concomitantes.

*Valor absoluto (percentual do total de pacientes em cada grupo)

** Média (DP)

***Mediana (percentil 25-percentil 75)

Tabela 12: Características demográficas e condição periodontal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=66) e indivíduos do grupo controle (n=74) após exclusão dos pacientes diabéticos

	Grupo LES	Grupo Controle	Valor p
Sexo Feminino*	60 (91%)	57 (77%)	0,03
Idade (anos)**	35 (30-45)	41 (28-51)	0,12
Cor (Branco/ Não Branco)*	19 (29%)/ 47 (71%)	29 (39%)/ 45 (61%)	0,2
Renda familiar mensal (salários mínimos) ***	3 (2-4)	3 (2-5)	0,07
Escolaridade (anos de estudo) ***	11 (8,75-11)	11 (8-13)	0,17
Tabagismo atual*	7 (11%)	8 (11%)	0,97
Escovação dentária (vezes/dia)***	3 (3-3)	3 (2-3)	0,03
Uso de fio dental (vezes/dia) ***	1 (0,25-2)	1 (0,1-1)	0,04
Sialometria Repouso (ml/min)***	0,8 (0,5-1,0)	0,9 (0,5-1,0)	0,12
Sialometria Estimulada (ml/min)***	1,65 (1,3-2,0)	2,0 (1,4-2,8)	0,16
IP ***	0,72 (0,5-1,13)	0,57 (0,3-0,93)	0,06
PS média***	1,89 (1,69-2,12)	1,94 (1,7-2,23)	0,67
PS < 4mm (%)***	98 (93,8-100)	97 (90,8-100)	0,77
PS 4-6mm (%)***	2 (0-6)	3 (0-9,3)	0,81
PS > 6mm (%)***	0 (1-3)	0 (1-4)	0,4
NIC médio***	2,06 (1,85-2,42)	2,01 (1,8-2,48)	0,82
NIC < 4 mm (%)***	95 (85-99)	95 (85-99)	0,96
NIC 4-5 mm (%)***	6 (1-13)	5 (1-13)	0,85
NIC ≥ 6 mm (%)***	0 (0-1)	0 (0-2)	0,95
SS% ***	8,02 (3,6-15,2)	8,65 (2,8-15,6)	0,98
SC%***	0 (0-2,5)	0 (0-3,4)	0,37
Periodontite leve*	2 (3%)	1 (1,4%_	0,6
Periodontite moderada*	31 (47%)	27 (37%)	0,21
Periodontite avançada*	9 (14%)	13 (18%)	0,52
Periodontite localizada*	41 (62%)	35 (47%)	0,08
Periodontite generalizada*	1 (1,5%)	6 (8,1%)	1,12
Periodontite*	42 (64%)	41 (55%)	0,32

LES: lúpus eritematoso sistêmico. DM: diabetes mellitus. IP: índice de placa. PS: profundidade de sondagem média. NIC: nível de inserção clínico médio. SS%: percentual de sítios com sangramento à sondagem. SC%: percentual de sítios concomitantes.

*Valor absoluto (percentual do total de pacientes em cada grupo)

** Média (DP)

***Mediana (percentil 25-percentil 75)

Tabela 13: Características demográficas dos pacientes com periodontite dos grupos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=51) e indivíduos do grupo controle (n=42)

	Grupo LES	Grupo controle	Valor p
Sexo Feminino*	47 (92%)	32 (76%)	0,04
Idade (anos)**	40,7 (9,8)	46 (12,5)	0,02
Cor (% Brancos/ não brancos)*	12 (24%)/ 39 (76%)	16 (38%) / 26 (62%)	0,13
Renda familiar mensal (salários-mínimos)***	3 (2-4)	3 (2-4)	0,28
Escolaridade (anos de estudo) ***	11 (8-11)	11 (8-11)	0,61
Tabagismo atual *	7 (14%)	6 (14%)	0,94
Escovação dentária (vezes/dia)***	3 (3-3)	2 (2-3)	0,07
Uso de fio dental dia (vezes/dia)***	1 (0,3-2)	0,29 (0-1)	0,02
<i>Dabetes mellitus</i> *	9 (18%)	1 (2%)	0,02
Sialometria Repouso (ml/min)***	0,5 (0,5-1,0)	0,9 (0,5-1)	0,03
Sialometria Estimulada (ml/min)***	1,5 (1-2)	2 (1,3-2,5)	0,09
IP ***	0,8 (0,5-1,13)	0,8 (0,5-1,3)	0,92
PS média***	2,07 (1,88-2,42)	2,2 (1,9-2,5)	0,15
PS < 4 mm (%)***	94% (86-97,5)	92% (83-96)	0,25
PS 4-6 mm (%)***	5 (2,5-13)	7,5 (4-17)	0,27
PS > 6 mm (%)***	0 (0-0)	0 (0-2)	0,29
NIC médio ***	2,32 (2,09-2,77)	2,42 (2,1-2,97)	0,59
NIC < 4 mm (%)***	88 (75-94)	87 (75-91)	0,54
NIC 4-5 (%)***	11 (6-22)	12 (7,5-19)	0,92
NIC ≥ 6 mm (%)***	0 (0-5)	0 (0-9)	0,67
SS% ***	11,8 (3,6-19,6)	13,4 (5,2-30,7)	0,23
SC% ***	2 (0-7)	2 (0-8)	0,44

Periodontite leve	2 (4%)	1 (2,4%)	1,0
Periodontite moderada *	36 (71%)	28 (67%)	0,69
Periodontite avançada *	13 (26%)	13 (31%)	0,56
Periodontite localizada *	49 (96%)	36 (86%)	0,13
Periodontite generalizada *	2 (4%)	6 (14%)	0,13

LES: lúpus eritematoso sistêmico. DM: diabetes mellitus. IP: índice de placa. PS: profundidade de sondagem média. NIC: nível de inserção clínico médio. SS%: percentual de sítios com sangramento à sondagem. SC%: percentual de sítios concomitantes.

*Valor absoluto (percentual do total de pacientes em cada grupo)

** Média (DP)

***Mediana (percentil 25-percentil 75)

Tabela 14: Características demográficas dos pacientes com periodontite com LES (n = 42) e indivíduos do grupo controle (n = 33) após exclusão dos pacientes diabéticos

	Grupo LES	Grupo controle	Valor p
Sexo Feminino*	39 (93%)	31 (76%)	0,04
Idade (anos)**	39,1 (9,68)	45,8 (12,4)	0,008
Cor (% Brancos/ não brancos)*	11 (26%)/ 31 (74%)	15 (37%)/ 26 (63%)	0,31
Renda familiar mensal (salários-mínimos)***	3 (2-4)	3 (2-4)	0,92
Escolaridade (anos de estudo) ***	11 (8-11)	11 (8-11)	0,67
Tabagismo atual *	6 (14%)	6 (15%)	0,96
Escovação dentária (vezes/dia)***	3 (3-3)	3 (2-3)	0,002
Uso de fio dental dia (vezes/dia)***	1 (0,9-2)	0,4 (0-1)	0,008
Sialometria Repouso (ml/min)***	0,8 (0,5-1,0)	0,8 (0,5-1,1)	0,14
Sialometria Estimulada (ml/min)***	1,5 (1-2,1)	2 (1,2-2,6)	0,24
IP ***	0,77 (0,5-1,13)	0,88 (0,5-1,29)	0,67
PS média***	2,05 (1,9-2,4)	2,21 (1,9-2,6)	0,08
PS < 4 mm (%)***	95 (86-98)	92 (83-96)	0,09
PS 4-6 mm (%)***	5 (2-12,6)	8 (4-17)	0,11
PS > 6 mm (%)***	0 (0-0)	0 (0-2)	0,18
NIC médio ***	2,28 (2,1-2,8)	2,39 (2,1-2,99)	0,37
NIC < 4 mm (%)***	89 (77-95)	88 (74-92)	0,36
NIC 4-5 (%)***	11 (5-21)	12 (7-19)	0,57
NIC ≥ 6 mm (%)***	0 (0-33)	0 (0-9)	0,42
SS% ***	9,67 (2,9-19,6)	13,4 (5,5-32,6)	0,19
SC% ***	2 (0-6)	2 (1-8)	0,09
Periodontite leve	2 (5%)	1 (2%)	1,0
Periodontite moderada *	31 (74%)	27 (66%)	0,43

Periodontite avançada *	9 (21%)	13 (32%)	0,29
Periodontite localizada *	41 (98%)	35 (85%)	0,06
Periodontite generalizada *	1 (2%)	6 (15%)	0,06

LES: lúpus eritematoso sistêmico. DM: diabetes mellitus. IP: índice de placa. IP: índice de placa.
PS: profundidade de sondagem média. NIC: nível de inserção clínico médio. SS%: percentual de
sítios com sangramento à sondagem. SC%: percentual de sítios concomitantes.

*Valor absoluto (percentual do total de pacientes em cada grupo)

** Média (DP)

***Mediana (percentil 25-percentil 75)

7. DISCUSSÃO

No presente estudo, os pacientes com LES apresentaram periodontite em idades mais jovens que os indivíduos sem doença reumática, mas a frequência e a gravidade da periodontite foram semelhantes nos dois grupos. No grupo de pacientes com LES, a periodontite associou-se a variáveis associadas à ocorrência de dano pelo LES (idade, tempo de evolução do LES, dose acumulada de corticosteroides) e a variáveis previamente descritas como fatores de risco para a ocorrência de periodontite (idade, menor escolaridade, tabagismo, DM).

Nesta amostra de pacientes com LES de um serviço de referência universitário, a frequência de periodontite crônica foi alta (68%), mas semelhante ao grupo controle e à descrita em outros estudos que realizaram a mesma investigação (RHODUS e JOHNSON, 1990; MEYER, 1997; NOVO, 1997; NOVO, 1999; KOBAYASHI, 2003; KOBAYASHI et al., 2007; UMBELINO JR. et al., 2010, FABRI et al., 2012).

Em relação à classificação de gravidade da periodontite, que foi leve em 2,7%, moderada em 48% e avançada em 17% dos pacientes com LES, não houve diferença em relação aos indivíduos do grupo controle, mas a frequência de periodontite avançada foi maior que a relatada em estudos prévios, um estudo populacional realizado nos Estados Unidos da América, que descreveu a ocorrência de periodontite leve em 8,7%, moderada em 30% e avançada em 8,5% dos indivíduos avaliados (EKE *et al.*, 2012), e dois realizados em populações brasileiras: um, que avaliou indivíduos com periodontite generalizada, descreveu a ocorrência de periodontite avançada em 11,5% dos pacientes do sexo masculino e 15% dos pacientes do sexo feminino (CHAMBRONE *et al.*, 2004) e outro, realizado em Belo Horizonte, em que 11,6% dos pacientes avaliados apresentaram periodontite avançada (CYRINO *et al.*, 2011). A divergência dos resultados pode ter sido em função da diferença entre as populações americana e brasileira, ou entre os critérios de diagnóstico e classificação de gravidade da periodontite utilizados nos estudos, cujo impacto nos resultados já foi discutido previamente (COSTA *et al.*, 2009; BAELUM *et al.*, 2012).

A condição periodontal foi semelhante entre os pacientes com LES e os indivíduos do grupo controle, corroborando os estudos que igualmente encontraram parâmetros semelhantes (MUTLU *et al.*, 1993; KOBAYASHI *et al.*, 2003; MICELI *et al.*, 2006, SOUZA, 2006; KOBAYASHI *et al.*, 2007) e contradizendo aqueles em que os parâmetros periodontais foram mais graves ou menos graves nos pacientes com LES que na população geral ou nos indivíduos do grupo controle. Estas diferenças poderiam ser atribuídas a diferenças no pareamento do grupo controle, que não foram descritas (MUTLU *et al.*, 1993; MICELI *et al.*, 2006; FERNANDES *et al.*, 2007), à ocorrência de um viés de seleção dos indivíduos do grupo controle com periodontite que procuram um serviço de referência e provavelmente apresentam formas mais graves da doença (KOBAYASHI *et al.*, 2003; KOBAYASHI *et al.*, 2007) ou ao fato de não apresentarem grupo controle, mas terem comparado os pacientes com LES com dados populacionais (UMBELINO Jr. *et al.*, 2010) ou, dentro do grupo de pacientes com LES, avaliarem aqueles com doença mais ou menos ativa (MEYER *et al.*, 1997). O presente estudo foi o primeiro estudo de avaliação transversal que avaliou pacientes com LES e os comparou com um grupo de indivíduos sem doença reumática adequadamente pareado para idade, escolaridade e renda, variáveis previamente descritas como fatores de risco para a ocorrência da periodontite.

O desenvolvimento de comorbidades em pacientes com LES em idades mais jovens que a população geral, em consequência da sua atividade ou associadas ao seu tratamento, como a doença arterial aterosclerótica (MANZI *et al.*, 1997; MAGDER *et al.*, 2012), a osteoporose e fraturas osteoporóticas (BORBA *et al.*, 2005; ZHU *et al.*, 2014; ADACHI *et al.*, 2014), a disfunção cognitiva (BREY *et al.*, 2002; PETRI *et al.*, 2008; PETRI *et al.*, 2010) e a ocorrência de catarata e glaucoma (CARLI *et al.*, 2013; ALDERAAN *et al.*, 2014), entre outras, já foi relatada em diferentes grupos e vem sendo objeto de vários estudos. O presente estudo foi o primeiro que sugeriu a ocorrência da periodontite em idade mais jovem, nos pacientes com LES, que em pessoas sem esta doença. Este achado poderia ser atribuído à presença de predisposição genética (KOBAYASHI *et al.*, 2003 e 2007; CHAI *et al.* 2012), fatores ambientais (ex. tabagismo) (GESSER *et al.*, 2001; ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL

& PAPANOU, 2005; PISCOYA *et al.*, 2012) e comorbidades, como o DM e a síndrome metabólica (GESSER *et al.*, 2001; ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL & PAPANOU, 2005; PISCOYA *et al.*, 2012; ABELLA *et al.*, 2014; WATANABE & CHO, 2014), comuns ao LES e à periodontite, ou pode associar-se à disfunção imunológica e à imunossupressão associadas ao LES e ao seu tratamento, que poderiam servir como iniciadores e perpetuadores da periodontite, uma infecção crônica com inflamação localizada e sistêmica. Por outro lado, a ocorrência precoce da periodontite nos pacientes com LES expõe estes pacientes à ocorrência da inflamação crônica associada à mesma, com possível interferência na resposta inflamatória sistêmica associada ao LES e aumento do risco de perda de dentes e edentulismo (KASSEBAUM *et al.*, 2014) em idades mais precoces que o usual, o que pode justificar o número de pacientes com menos de oito dentes que foi excluído do presente estudo.

Em conformidade com o estudo em pacientes com LESJ, de Fernandes *et al.* (2007), que descreveram associação positiva entre os parâmetros periodontais e a dose acumulada de corticosteroides, no presente estudo, variáveis associadas com o desenvolvimento de dano em pacientes com LES, como tempo de doença, dose acumulada de corticosteroides e o escore do SLICC/ACR, apresentaram associação com o diagnóstico de periodontite e com maior gravidade dos parâmetros periodontais. Estes resultados sugerem que uma maior destruição tecidual periodontal nos pacientes com LES poderia ser consequência de atividade inflamatória persistente da doença, associada a maiores doses acumuladas de corticosteroides, que resultam em maior risco de dano, inclusive periodontal, em longo prazo. Poderia também significar que os pacientes com LES e periodontite seriam expostos a uma maior atividade inflamatória sistêmica, pela presença de infecção crônica persistente, e estariam predispostos à maior ocorrência de dano pelo LES. Novos estudos, com desenho longitudinal, contudo, são necessários para avaliar esses achados e permitir a inferência de causalidade entre o dano pelo LES e a ocorrência da periodontite crônica.

Estudos brasileiros e europeu demonstraram que a mortalidade dos pacientes com LES frequentemente decorre da sobreposição das sequelas acumuladas e da atividade da doença, além das intercorrências infecciosas e

cardiovasculares que atuam como fatores contribuintes (SOUZA *et al.*, 2012; TELLES *et al.*, 2013; THOMAS *et al.* 2014). Atualmente, após controle da atividade inflamatória da doença, o controle do dano é considerado prioridade no cuidado dos pacientes com LES.

Na análise multivariada, apenas a idade foi independentemente associada à ocorrência de periodontite nos pacientes com LES, o que sugere que os parâmetros associados à cronicidade do LES associam-se à maior destruição tecidual pela periodontite crônica nesses pacientes, mas não são fatores independentes para sua ocorrência.

Todos os pacientes com atividade articular (artrite ativa) pelo LES no momento da avaliação odontológica apresentaram periodontite moderada. Apesar de ser pequeno o número de pacientes que apresentaram artrite (n=5), tal achado sugere uma possível associação entre a periodontite e a ocorrência de artrite autoimune (mesmo não reumatoide), previamente sugerida, sobretudo por estudos experimentais (TROMBONE *et al.*, 2010; CANTLEY *et al.*, 2011; QUEIROZ-JÚNIOR *et al.*, 2012; DE AQUINO *et al.*, 2014).

Souza (2006) não encontrou associação entre o SLEDAI e o VHS e os parâmetros clínicos de avaliação da DP em pacientes com LESJ. Sales *et al.* (2010) e Fabbri *et al.* (2014) também não observaram redução nos níveis séricos do PCR e VHS nos pacientes com LES que receberam tratamento da periodontite (SALES *et al.*, 2010; FABRI *et al.*, 2014). No presente estudo, os parâmetros clínicos e laboratoriais usados para investigação de atividade da doença (SLEDAI 2 K, níveis séricos de VHS, PCR, C3, C4 e positividade do anticorpo anti-dsDNA) também não apresentaram associação com a periodontite ou com as variáveis periodontais associadas à atividade pela mesma (SS% e SC%). Os achados do presente estudo, de associação entre a periodontite, a PS e o NIC e variáveis associadas ao dano pelo LES, sugerem que apesar da periodontite ser uma doença imunomediada, com períodos de atividade e remissão, provavelmente nos pacientes com LES, encontra-se associada com estado de inflamação crônica, não com atividade recente da doença.

Novamente em concordância com Fernandes *et al.* (2007), neste estudo não houve associação do tratamento medicamentoso atual (corticosteroides, imunossupressores ou antimaláricos) com os parâmetros de avaliação

periodontal. Entretanto, houve associação da dose acumulada de corticosteroides com a PS e o NIC. Considerando o efeito anti-inflamatório do tratamento indicado para pacientes com LES, seria esperada a interferência deste na evolução da condição periodontal, mas a associação pode não ter sido demonstrada porque as alterações dos parâmetros periodontais, principalmente a PS e o NIC, refletem mais o dano tecidual já estabelecido associado com a periodontite do que atividade inflamatória ativa.

A população incluída nesse estudo apresentou um tempo longo de evolução do LES (Mediana: 11,31 anos), que se associou à alta dose acumulada de corticosteroides, à menor atividade pela doença (mediana do SLEDAI 2 K: 4) e à presença de algum tipo de dano (SLICC/ACR \geq 1 em quase metade dos pacientes), características de populações regularmente acompanhadas em serviços de referência em Reumatologia que confirmam dados bem definidos na literatura, que sugerem uma tendência à redução da atividade do LES, ao uso de maiores doses acumuladas de corticosteroides e à maior frequência de dano por ele ou seu tratamento ao longo do tempo de evolução da doença (PONS-ESTEL *et al.*, 2004; PETRI *et al.*, 2012).

A associação entre idade (PETRI *et al.*, 2012; RÚA-FIGUEROA *et al.*, 2015), tabagismo (BÖCKLE & SEPP, 2014; AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013) e aumento de peso (VERSINI *et al.*, 2014) e a ocorrência de dano pelo LES corrobora estudos prévios. Apesar das correlações entre a presença de dano pelo LES (SLICC/ACR \geq 1) e os parâmetros periodontais na análise bivariada, os mesmos não foram independentemente associados à ocorrência de dano pelo LES.

O tabagismo é um dos fatores ambientais associados à etiopatogênese do LES e da periodontite (GESSER *et al.*, 2001; ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL & PAPAPANOU, 2005; COSTA *et al.*, 2009, PISCOYA *et al.*, 2012; Lanna *et al.* 2014). A população brasileira maior de 18 anos de idade, segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico realizado em 2012, apresentou uma prevalência de tabagismo de 12,1% (95% IC: 11,5%-12,8%) (MALTA *et al.*, 2014). Na população de pacientes com LES avaliada no presente estudo, a frequência do tabagismo foi semelhante à dos indivíduos do grupo controle, à da população geral e à

relatada em estudo de avaliação transversal prévio (UMBELINO JR. et al, 2010). Desta forma, acreditamos que a inclusão de pacientes tabagistas não interferiu de forma significativa nos resultados encontrados quanto à ocorrência e gravidade da periodontite e suas características nas duas populações avaliadas.

Nos pacientes com LES, os parâmetros usados na avaliação periodontal apresentaram associação positiva com a idade, o tabagismo e o IP, e negativa com a escolaridade, o que confirma os achados de estudos prévios, sugerindo a idade mais avançada, um menor nível de escolaridade, o tabagismo e uma pior higiene oral como fatores associados a uma maior frequência da periodontite crônica nos pacientes com LES, conforme previamente relatado em pessoas da população geral. Nos pacientes do grupo controle, houve igualmente associação negativa entre os parâmetros periodontais e escolaridade e renda, e positiva com a idade, o tabagismo e o IP, novamente corroborando esses relatos prévios (GESSER *et al*, 2001; ALBANDAR & RAMS, 2002; BORRELL & PAPAPANOU, 2005; COSTA *et al.*, 2009, PISCOYA *et al.*, 2012).

Todos os pacientes com DM (com LES ou do grupo controle) que participaram do presente estudo preencheram critérios para o diagnóstico de periodontite, dado concordante com a literatura prévia, que demonstrou que o DM é um importante fator de risco para o desenvolvimento e a maior gravidade da periodontite (CIANCIOLA *et al.*, 1982; EMRICH *et al.*, 1991; PAPANOU, 1996; CUTLER *et al.*, 1999; SALVI *et al.*, 2005; FELIPE *et al.*, 2013). O DM tem sido associado a uma maior frequência e gravidade da periodontite crônica (CIANCIOLA *et al.*, 1982; EMRICH *et al.*, 1991; PAPANOU, 1996; CUTLER *et al.*, 1999; SALVI *et al.*, 2005; FELIPE *et al.*, 2013). O grupo de pacientes com LES apresentou maior frequência de pacientes com DM, o que poderia ter gerado um viés nos achados periodontais. Contudo, após análise realizada com a exclusão de todos os pacientes diabéticos, a semelhança entre a ocorrência de periodontite e os parâmetros periodontais foi mantida, e as diferenças iniciais, que sugeriram maior frequência de periodontite localizada (em detrimento de sua forma generalizada) e menor produção de saliva nos pacientes com LES, perderam a significância, o que corrobora a semelhança da frequência e gravidade da periodontite nos pacientes com LES e nos indivíduos do grupo controle.

A associação entre a produção de menor volume de saliva e o aumento do risco de periodontite tem sido sugerida (NAJERA *et al.*, 1997) e é concordante com os nossos resultados.

A maior proporção de mulheres no grupo de pacientes com LES que no grupo controle provavelmente não influenciou os resultados deste estudo, pois não houve diferença na frequência de periodontite nos indivíduos do sexo feminino comparado com aqueles do sexo masculino, tanto no grupo de pacientes com LES quanto no grupo controle. Além disto, sexo masculino não foi descrito como fator de risco para maior frequência ou gravidade de periodontite crônica em estudos prévios e a semelhança entre a frequência e gravidade da periodontite nos dois grupos avaliados foi mantida após correção desta diferença (SANTOS *et al.*, 2011; SUSIN *et al.*, 2011).

Os resultados obtidos devem ser avaliados com cautela em função de possíveis limitações. Dentre essas, cabe considerar aquelas relativas ao tipo de desenho utilizado: de avaliação transversal com comparação entre dois grupos, que não permite conclusões definitivas acerca da causalidade entre a periodontite e o LES (ROTHMAN *et al.*, 2011). Cabe considerar ainda o fato de a população incluída no presente estudo ter sido selecionada como uma amostra de conveniência. A ausência da realização de um cálculo amostral seria outra crítica, uma vez que não permite uma adequada aferição do seu poder na definição de possíveis diferenças na ocorrência da DP em pacientes com LES ou sem doenças reumáticas.

Outra limitação a ser considerada é o fato de a população de pacientes com LES incluídos no presente estudo ter baixa atividade da doença (mediana do SLEDAI 2 K: 4). Ressalta-se que a população estudada reflete a realidade de pacientes com LES atendidos em um serviço universitário especializado em Reumatologia, que apresentam doença de longa evolução e baixa atividade.

A natureza da associação entre o LES e a periodontite deve ser avaliada por estudos de corte, prospectivos, que definam causalidade entre as duas doenças e avaliem a relação temporal, e o impacto da periodontite na atividade e no desenvolvimento de dano associado ao LES.

As perspectivas deste estudo são a dosagem de citocinas inflamatórias na saliva e no sangue e análise microbiológica da flora gengival dos

participantes, a avaliação de predisposição genética compartilhada, a avaliação do impacto da periodontite na qualidade de vida dos pacientes com LES e a análise de questionário que avalia a percepção do paciente sobre sua saúde oral, além do impacto da mesma em sua qualidade de vida.

Outra perspectiva do presente estudo é o acompanhamento longitudinal com reavaliação dos pacientes com periodontite encaminhados para tratamento periodontal, para avaliação do impacto da intervenção terapêutica nos parâmetros clínicos e nas citocinas inflamatórias dos três grupos (LES, AR e controle).

8. CONCLUSÕES

- Não houve diferenças na frequência e na gravidade da periodontite entre os pacientes com LES e os indivíduos do grupo controle.
- Nos pacientes com LES, na análise univariada, a periodontite associou-se com idade mais avançada, menor escolaridade, maior tempo de doença, maior dose acumulada de corticosteroides, variáveis caracteristicamente associadas ao dano pelo LES. Contudo, na análise multivariada, apenas a idade associou-se independentemente à ocorrência da periodontite nestes pacientes.
- O diagnóstico de periodontite não apresentou associação com atividade do LES avaliada pelo SLEDAI 2K.
- Os pacientes com LES apresentam periodontite mais jovens que indivíduos sem doenças reumáticas.

9. REFERÊNCIAS

ABELLA, V.; SCOTECE, M.; CONDE, J.; LÓPEZ, V.; LAZZARO, V.; PINO, J.; GÓMEZ-REINO, J.J.; GUALILO, O. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. **J Immunol Res** 2014;343746. doi: 10.1155/2014/343746. Epub 2014 Feb 26.

ADACHI, J.D.; LAU, A. Systemic lupus erythematosus, osteoporosis and fractures. **J Rheumatol**, v. 41, n. 10, p. 1990-1997, 2014.

AGARWAL, S.; SUZUKI, J.B.; RICCELLI, A.E. Role of cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. **J Periodont Res**, v. 29, n. 2, p.127-137, 1994.

ALBANDAR, J.M.; RAMS, T.E. Risk factors for periodontitis in children and young persons. **Periodontol** 2000, v. 29, p. 207-222, 2002.

ALDERAAN, K.; SEKICKI, V.; MAGDER, L.S.; PETRI, M. Risk factors for cataracts in systemic lupus erythematosus (SLE). **Rheumatol Int** 2014 Sep 26 (Epub ahead of print).

AMAYA-AMAYA, J.; SARMIENTO-MONROY, J.C.; CARO-MORENO, J.; MOLANO-GONZÁLEZ, N.; MANTILLA, R.D.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; ANAHA, J.M. Cardiovascular disease in Latin American with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study and a systematic review. **Autoimmune Dis**, 2013;2013:794383. Doi: 10.1155/2013/794383. Epub 2013 Nov 3.

ANDRUKHOV, O.; ULM, C.; REISCHL, H.; NGUYEN, P.Q.; MATEJKA, M.; RAUSCH-FAN, X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. **J Periodontol**, v. 82, n. 6, p. 885-892, 2011. DOI: 10.1902/jop.2010.100425.

ARVIKAR, S.L.; COLLIER, D.S.; FISHER, M.C.; UNIZONY, S.; COHEN, G.L.; McHUGH, G.; KAWAI, T.; STRLE, K.; STEERE, A.C. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 5, p. R109, 2013.

AVCIN, T.; CANOVA, M.; GUILPAIN, P.; GUILLEVIN, L.; KALLENBERG, C.G.; TINCANI, A.; TONON, M.; ZAMPIERI, S.; DORIA, A. Infections, connective tissue diseases and vasculitis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 26, n. Suppl 48, p. S18-S26, 2008.

BAE, S.C.; KOH, H.K.; CHANG, D.K.; KIM, M.H.; PARK, J.K.; KIM, S.Y. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 10, p. 405-409, 2001.

BAELUM, V.; LÓPEZ, R. Defining a periodontitis case: analysis of a never-treated adult population. **J Clin Periodontol**, v. 39, p. 10-19, 2012.

BARCELLOS, L.F.; MAY, S.L.; RAMSAY, P.P.; QUACH, H.L.; LANE, J.A.; NITITHAM, J.; NOBLE, J.A.; TAYLOR, K.E.; QUACH, D.L.; CHUNG, S.A.; KELLY, J.A.; MOSER, K.L.; BEHRENS, T.W.; SELDIN, M.F.; THOMSON, G.; HARLEY, J.B.; GAFFNEY P.M.; CRISWELL, L.A. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. **PLoS Genet**, v. 5, n. 10: e 1000696, 2009. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000696

BARR, S.G.; ZONANA-NACACH, A.; MAGDER, L.S.; PETRI, M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 42, n. 12, p. 2682-8, 1999.

BAZÍLIO, A.P.; VIANA, V.S.; TOLEDO, R.; WORONIK, V.; BONFA, E.; MONTEIRO, R.C. Fc gamma RIIa polymorphism: a susceptibility factor for immune complex-mediated lupus nephritis in Brazilian patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, n. 6, p. 1427-31, 2004.

BÖCKLE, B.C.; SEPP, N.T. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients. **Lupus** 2014 Nov 19. Doi: 09612-3314559630. (Epub ahead of print).

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H. and the Committee on prognosis studies in SLE. Derivation of the SLEDAI – A disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum**, v. 35, n. 6, p. 630-640, 1992.

BORBA, V.Z.; MATOS, P.G.; DA SILVA VIANA, P.R.; FERNANDES, A.; SATO, E.I.; LAZARETTI-CASTRO, M. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, v. 14, p. 529-533, 2005.

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

BREY, R.L.; HOLLIDAY, S.L.; SAKLAD, A.R.; NAVARRETE, M.G.; HERMOSILLO-ROMO, D.; STALLWORTH, C.L.; VALDEZ, C.R.; ESCALANTE, A., DEL RINCÓN, I.; GRONSETH, G.; RHINE, C.B.; PADILLA, P.; MCGASSON, D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. **Neurology**, v. 58, n. 8, p. 1214-1220, 2002.

CANTLEY, M.D.; HAYNES, D.R.; MARINO, V.; BARTOLD, P.M. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 6, p. 532-541, 2011.

CARLI, L.; TANI, C.; QUERCI, F.; DELLA ROSSA, A.; VAGNANI, S.; BALDINI, C.; TALARICO, R.; D'ASCANI, A.; NERI, R.; TAVONI, A.G.; BOMBARDIERI, S.; MOSCA, M. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic

lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. **Clin Rheumatol**, v. 32, n. 7, p. 1071-1073, 2013.

CAZA, T.; OAKS, Z.; PERL, A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. **Int Rev Immunol**, v. 33, n. 4, p. 330-363, 2014.

CHAFIN, C.B.; REILLY, C.M. MicroRNAs implicated in the immunopathogenesis of lupus nephritis. **Clin Dev Immunol** 2013;2013:430239. DOI: 10.1155/2013/430239.

CHAI, L.; SONG, Y.Q.; LEUNG, W.K. Genetic polymorphism studies in periodontitis and Fcγ receptors. **J Periodontal Res**, v. 47, n. 3, p. 273-85, 2012. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2011.01437.x.

CHAMBRONE, L.; LIMA L.A.P.A.; CHAMBRONE LA. Prevalência das doenças periodontais no Brasil. Parte II. 1993-2003. **Odonto (São Bernardo do Campo)**, v. 16, n. 31, p. 69-76, 2008.

CHEN, H.H.; HUANG, N.; CHEN, Y.M.; CHEN, T.J.; CHOW, P.; LEE, Y.L.; LAN, J.L.; LAI, K.L.; LIN, C.H.; CHEN, D.Y. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. **Ann Rheum Dis**, v. 72, n. 7, p. 1206-11, 2013.

CHRYSANTHAKOPOULOS, N.A.; CHRYSANTHAKOPOULOS, P.A. Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. [published online ahead of print Jul 22, 2014]. **J Investig Clin Dent** 2014. DOI: 10.1111/jicd.2014.12119.

CIANCIOLA, L.J.; PARK, B.H.; BRUCK, E.; MOSOVICH, L.; GENCO, R.J. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). **J Am Dent Assoc**, v. 104, p. 653-660, 1982.

CONCEIÇÃO, M.D.; MAROCCHIO, L.S.; FAGUNDES, R.L. Técnica de sialometria para uso na prática clínica diária. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 60, n. 5, p. 350-354, 2006.

CORRÊA, J.D.; MADEIRA, M.F.; RESENDE, R.G.; CORREIA-SILVA, J. DE F.; GOMEZ, R.S.; DE SOUZA D. DA G.; TEIXEIRA, M.M.; QUEIROZ-JUNIOR, C.M.; DA SILVA, T.A. Association between polymorphisms in interleukin-17A and -17F genes and chronic periodontal disease. **Mediators Inflamm** 2012;2012:846052. DOI: 10.1155/2012/846052.

COSTA, F.O.; GUIMARÃES, A.N.; COTA, L.O.; PATARO, A.L.; SEGUNDO, T.K.; CORTELLI, S.C.; COSTA, J.E. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. **J Oral Sci**, v.51, n. 2, p.199-206, 2009.

CUTLER, C.W.; MACHEN, R.L.; JOTWANI, R.; IACOPINO, A.M. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetes with

hyperlipidemia. **J Periodontol**, v. 70, p. 1313-1321, 1999.

CYRINO, R.M.; COTA, L.O.M.; LAGES, E.J.P.; LAGES, E.M.B.; COSTA, F.O. Evaluation of self-reported measures for prediction of periodontitis in a sample of Brazilians. **J Periodontol**, v. 82, p. 1693-1704, 2011.

DE AQUINO, S.G.; ABDOLLAHI-ROODSAZ, S.; KOENDERS, M.I.; VAN DE LOO, F.A.; PRUJIN, G.J.; MARIJNISSEN, R.J.; WALGREEN, B.; HELSEN, M.M.; VAN DEN BERSSELAAR, L.A.; DE MOLON, R.S.; AVILA CAMPOS, M.J.; CUNHA, F.Q.; CIRELLI, J.A.; VAN DEN BERG, W.B. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response. **J Immunol**, v. 192, n. 9, p. 4103-4011, 2014.

DEMA, B.; CHARLES, N. Advances in mechanisms of Systemic lupus Erythematosus. **Discov Med**, v. 17, n. 95, p. 247—255, 2014.

DISSICK, A.; REDMAN, R.S.; JONES, M.; RANGAN, B.V.; REIMOLD, A. GRIFFITHS, G.R.; MIKULS, T.R.; AMDUR, R.L. RICHARDS, J.S.; KERR, G.S. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. **J Periodontol**, v. 81, N. 2, P. :223-230, 2010.

EASTCOTT, J.W.; YAMASHITA, K.; TAUBMAN, M.A.; HARADA, Y.; SMITH, D.J. Adoptive transfer of cloned T helper cells ameliorates periodontal disease in nude rats. **Oral Microbiol Immunol**, v. 9, n. 5, p. 284-289, 1994.

EDWORTHY, S.M. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: HARRIS JR., E.D.; BUDD, R.C.; FIRESTEIN, G.S.; GENOVESE, M.C.; SERGENT, J.S.; RUDDY, S.; SLEDGE, C.B. (Ed.). **Kelley's Textbook of Rheumatology**. USA: Elsevier Saunders Ed., 2005. p. 1201-1224.

EKE, P.I.; DYE, B.A.; WEI, L. THORNTON-EVANS, G.O.; GENCO, R.J.¹. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. **J Dent Res**, v. 91, n. 10, p. 914-920, 2012.

EKE, P.I.; PAGE, R.C.; WEI, L. THORNTON-EVANS, G.. GENCO, R.J.². Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **J Periodontol**, v. 83, n. 12, p. 1449-1454, 2012.

EMRICH, L.J.; SHLOSSOMAN, M.; GENCO, R.J. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 62, p. 123-131, 1991.

ESEN, B.A.; YILMAZ, G.; UZUN, S.; OZDAMAR, M.; AKSÖZEK, A.; KAMALI, S.; TÜRKÖĞLU, S.; GÜL, A.; OCAL, L.; ARAL, O.; INANÇ, M. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. **Rheumatol Int**, v. 32, n. 1, p. 79-83, 2012.

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

FELIPE, M.E.; CHOMYSZYN-GAJESWSKA, M.; FISCHER, R.G. Efeito do tratamento periodontal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Odontologia visão sistêmica**, v. 12, n. 1, p. 84-91, 2013.

FERNANDES, E.G.C.; SAVIOLLI, C.; SIQUEIRA, S.T.T.; SILVA, C.A.A. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 16, p. 713-719, 2007.

FORD, P.J.; GAMOND, J.; SEYMOUR, G.J. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. **Periodontology 2000**, v. 53, p. 111-123, 2010.

FREIRE, E.A.M. **Avaliação da responsividade em qualidade de vida relacionada à saúde. Um estudo prospectivo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2008. 136 p. Tese (Doutorado em Reumatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008.

FURIE, R.; PETRI, M.; ZAMANI, O.; CERVERA, R.; WALLACE, D.L.; TEGZOVA, D.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; SCHWARTING, A.; MERRILL, J.T.; CHATHAM, W.W.; STOHL, W.; GINZLER, E.M.; HOUGH, D.R.; ZHONG, J.Z.; FREIMUTH, W.; VAN VOLLENHOVEN, R.F. for the BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 63, p. 3918-30, 2011.

GELMETTI, A.P.; FREITAS, A.C.; WORONIK, V.; BARROS, R.T.; BONFÁ, E.; MONTEIRO, R.C. Polymorphism of the FcγRIIIα IgG receptor in patients with lupus nephritis and glomerulopathy. **J Rheumatol**, v. 33, n. 3, p. 523-30, 2006.

GERL, V.; LISCHKA, A.; PANNE, D.; GROSSMANN, P.; BERTHOLD, R.; HOYER, B.F.; BIESEN, R.; BRUNS, A.; ALEXANDER, T.; JACOBI, A.; DÖMER, T.; BUMESTER, G.R.; RADBRUCH, A.; HIEPE, F. Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 7, p. 1370-7, 2010.

GESSER, H.C.; PERES, M.A.; MARCENES, W. Gingival and periodontal conditions associated with socioeconomic factors. **Rev Saude Publica**, v. 35, n. 3, p. 289-93, 2001.

GLADMAN, D.; GINZLER, E.; GOLDSMITH, C.; FORTIN, P.; LIANG, M.; UROWITZ, M.; BACON, P.; BOMBARDIERI, S.; HANLY, J.; HAY, E.; ISENBERG, D.; JONES, J.; KALUNIAN, K.; MADDISON, P.; NIVED, O.; PETRI, M.; RICHTER, M.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; SNAITH, M.; STURFELT, G.; SYMMONS, D.; ZOMA, A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 39, n. 3, p. 363-9, 1996.

GLADMAN, D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol**, v. 29, n. 2, p. 288-29, 2002.

GONZALES, T.S.; COLEMAN, G.C. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. **Periodontol 2000**, v.21, p. 94-105, 1999.

GORDON, C. Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, M.C.; SILMAN, A.J.; SMOLEN, J.S.; WEINBLATT, M.E.; WEISMAN, M.H. (Ed.). **Rheumatology**. 3rd. Ed. Spain: Elsevier Science, 2003. p. 1389-1393.

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**, v. 19, n. 5, p. 685-708, 2005.

GUZMAN, J.; CARDIEL, M.H.; ARCE-SALINAS, A.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; ALARCÓN-SEGOVIA, D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. **J Rheumatol**, v. 19, p. 1551-8, 1992.

HAHN, B.H.; KARPOUZAS, G.A.; GSAO, B.P. Systemic lupus erythematosus and related syndromes – Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: HARRIS JR., E.D.; BUDD, R.C.; FIRESTEIN, G.S.; GENOVESE, M.C.; SERGENT, J.S.; RUDDY, S.; SLEDGE, C.B. (Ed.). **Kelley's Textbook of Rheumatology**. USA: Elsevier Saunders Ed. 2005. p. 1174-1200.

HAHN, B.H. Belimumab for systemic lupus erythematosus. **N Eng J Med**, v. 368, n. 16, p. 1528-35, 2013.

HAN, J.Y.; REYNOLDS, M.A. Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol Implant Sci**, v. 43, p. 3-12, 2013.

HAYASHI, C.; GUDINO, C.V.; GIBSON, F.C. 3RD.; GENCO, C.A. Review: pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infections: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. **Mol Oral Microbiol**, v. 25, n. 5, p. 305-16, 2010.

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

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. Applied logistic regression. 2 ed. United States of America. John Wiley & Sons, Inc., 2000. 206 p.

INÊS, L.; DUARTE, C.; SILVA, R.S.; TEIXEIRA, A.S.; FONSECA, F.P.; DA SILVA, J.A. Identification of clinical predictors of flare in systemic lupus erythematosus patients: a 24-month prospective cohort study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 53, n. 1, p. 85-9, 2014.

ISENBERG, D.A., RAHMAN, A., ALLEN, E., FAREWELL, V., AKI, L.M., BRUCE, I.N., D'CRUZ, D., GRIFFITHS B, KHAMASHTA M, MADDISON P, MCHUGH N, SNAITH M, TEH LS, YEE CS, ZOMA A, GORDON C. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 44, p. 902-6, 2005.

JAWORKSKI, C.P.; KOUDELKA, B.M.; ROTH, N.A.; MARSHALL, K.J. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 43, n. 1, p. 43-46, 1985.

JEONG, E.; LEI, J.-Y., KIM, S.-J., CHOI, J. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases. **J Periodont Res**, v. 47, p. 811-816, 2012.

KARIUKI, S.N.; KIROU, K.A.; MACDERMOTT, E.J.; BARILLAS-ARIAS, L.; CROW, M.K.; NIEWOLD, T.B. Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN-alpha in lupus patients in vivo. **J Immunol**, v.182, n. 1, p. 34-8, 2009.

KASSEBAUM, N.J.; BERNABÉ, F.; DAHIYA, M.; BHANDARI, B.; MURRAY, C.J.; MARCENES, W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. **J Dent Res** v.93, n.11, p. 1045-1053.

KAUR, S.; WHITE, S.; BARTOLD, P.M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. **J Dent Res**, v. 92, n. 5, p. 399-408, 2013.

KAUR, S.; BRIGHT, R.; PROUDMAN, S.M., BARTOLD, P.M. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 44, n. 2, p. 113-112, 2014.

KINANE, D.F.; PRESHAW, M.; LOOS, B.G., on Behalf of Working Group 2 of the Seventh European Workshop on Periodontology. Host –response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **J Clinical Periodontol**, v. 38, n. Suppl 11, p. 44-48, 2011.

KOBAYASHI, T.; ITO, S.; YAMAMOTO, K.; HASEGAWA, H.; SUGITA, N.; KURODA, T.; KANEKO, S.; NARITA, I.; YASUDA, I.; YASUDA, K.; NAKANO, M.; GEJYO, F.; YOSHIE, H. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fcγ receptor polymorphisms. **J Periodontol**, v. 74, n. 3; p. 378-384, 2003.

KOBAYASHI, T.; ITO, S.; YASUDA, K.; KURODA, T.; YAMAMOTO, K.; SUGITAN TAI, H.; NARITA, I.; GEJYO, F.; YOSHIE, H. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. **J Periodontol**, v. 78, p. 467-474, 2007.

LANNA, C.C.D.; FERREIRA, G.A.; TELLES, R.W. Lúpus eritematoso sistêmico. In: CARVALHO, M.A.P.; LANNA, C.C.D.; BERTOLO, M.B.; FERREIRA, G.A. **Reumatologia: Diagnóstico e tratamento. 4ª. Ed.** São Paulo: Ed. A.C, Farmacêutica, 2014. p. 378-410.

LAPPIN, D.F.; MACLEOD, C.P.; KERR, A.; MITCHELL, T.; KINANE, D.F. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. **Clin Exp Immunol**, v. 123, n. 2, p. 294-300, 2001.

LIANG, M.H.; SOCHER, S.A.; LARSON, M.G.; SCHUR, P.H. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, V. 31, P. 1107-1118, 1989.

LÓPEZ, N..J.; SMITH, P.C.; GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol**, v. 73, n. 8, p. 911-24, 2002.

LOURO, P.M.; FIORI, H.H.; LOURO, P.F.; STEIBE, J.; FIORI, R.M. Doença periodontal na gravidez e baixo peso ao nascer. **J Pediatr**, v. 77, n. 1, p. 23-28, 2001.

MADGER, L.S.; PETRI, M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. **Am J Epidemiol**, v. 176, n. 8, p. 708-719, 2012.

MALTA, D.C.; BERNAL, R.T.I.. NUNES, M.L.; de OLIVEIRA, M.M.; ISER, B.P.M.; ANDRADE, S.S.C.A.; CLARO, R.M.; MONTEIRO, C.A.; da SILVA JR., J.B. Prevalência de fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis em adultos: estudo transversal, Brasil 2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.23, n.4, P. 609-622, 2014.

MANZI, S.; MEILAHN, E.N.; RAIRIE J.E.; CONTE, C.G.; MEDSGER JR., T.A.; JANSEN-McWILLIAMS, L.; D'AGOSTINO, R.B.; KULLER, L.H. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. **Am J Epidemiol**, v. 145, n. 5, p. 408-415, 1997.

MANZI, S.M.; STARK, V.E.; RAMSAY-GOLDMAN, R.. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, M.C.; SILMAN, A.J.; SMOLEN, J.S.; WEINBLATT, M.E.; WEISMAN, M.H. (Ed.). **Rheumatology. 3rd. Ed.** Spain: Elsevier Science, 2003. P. 1291-6.

McMURRAY, R.W.; MAY, W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 8, p. 2100-2110, 2003.

MEYER, U.; KLEINHEINZ, J.; GAUBITZ, M.; SCHULZ, M.; Weingart D, Joos U. Oral manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. **Mund Kiefer Gesichtschir**, v. 1, n. 2, p.90-4, 1997 (Abstract).

MEYER, U.; KLEINHEINZ, J.; HANDSCHEL, J.; KRUSE-LÖSLER, B.;

WEINGART, D.; JOOS, U. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. **J Oral Pathol Med**, v. 29, p.153-158; 2000.

MICELI, V.; BRAGA, F.; ÁREAS, A.; FIGUEREDO, C.M.S.; FISCHER, R.G. Associação entre a doença periodontal e o lúpus eritematoso sistêmico. **R Ci Méd Biol**, v. 4, n. 2, p. 150-157,2005.

MICELI, V.C.; BRAGA, F.; ÁREAS, A.; FIGUEREDO, C.M.S.; SZTAJNBOK, F.; FISCHER, R.G. Condições clínicas e níveis de IL1- β em pacientes adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. **R Periodontia**, v. 16, n. 4, p. 21-27, 2006.

MIKULS, T.R.; PAYNE J.B.; YU, F.; THIELE, G.M.; REYNOLDS, R.J.; CANNON, G.W.; MARKT, J.; MCGOWAN, D.; KERR, G.S.; REDMAN, R.S.; REIMOLD, A.; GRIFFITHS, G.; BEATTY, M.; GONZALEZ, S.M.; BERGMAN, D.A.; HAMILTON, B.C. 3RD.; ERICKSON, A.R.; SOKOLOVE, J.; ROBINSON, W.H.; WALDER, C.; CHANDAD, F.; O'DELL, J.R. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol**, v. 66, n. 5, p. 1090-100, 2014.

MONSARRAT, P.; VERGNES, J.N.; BLAIZOT, A.; CONSTANTIN, A.; DE GRADO, G.F.; RAMAMBAZAFY, H.; SIXOU, M.; CANTAGREL, A.; NABET, C. Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the OSARA study. **Oral Health Dent Manag**, v. 13, n. 1, p. 113-9, 2014.

MOSER, K.L.; KELLY, J.A.; LESSARD, C.J.; HARLEY, J.B. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. **Genes Immun**, v. 10, n. 5, p. 373-9, 2009.

MOSES, N.; WIGGERS, J.; NICHOLAS, C.; COCKBURN, J. Development and psychometric analysis of the systemic lupus erythematosus questionnaire (SLENQ). **Qual Life Res**, v. 16, n. 3, p. 461-466, 2007.

MUÑOZ, L.E.; JANKO, C.; GROSSMAYER, G.E.; FREY, B.; VOLL, R.E.; KERN, P.; KALDEN, J.R.; SCHETT, G.; FIETKAU, R.; HERRMANN, M.; GAUPL, U.S. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 60, n. 6, p. 1733-1742, 2009.

MUTLU, S.; RICHARDS, A.; MADDISON, P.; SCULLY C. Gingival and periodontal health in systemic lúpus erythematosus. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 21, n. 3, p. 158-61, 1993.

NAGLER, R.M.; LORBER, M.; BEN-ARIEH, Y.; LAUFER, D.; POLLACK, S. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.8, p. 770-772, 1999.

NAKASHIMA, C.A.K.; GALHARDO, A.P.; SILVA, J.F.M.; FIOREZZANO, G.R.; SANTOS, A.B.S.; LEITE, M.F.S.; NOGUEIRA, M.A.; MENOLLI, P.V.S.; MENOLLI, R.A. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 231-9, 2011.

NELSON, P.; RYLANCE, P.; RODEN, D.; TRELA, M.; TUGNET, N. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 596-605, 2014.

NOVO, E.; MACGREGOR, E.G.; NAVA, S.; PERINI, L. A possible defective estimation of antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus due to the coexistence of periodontitis: preliminar observations. **PRJSJ**, v. 16, n. 4, p. 369-373, 1997.

NOVO, E.; GARCIA-MACGREGOR, E.; VIEIRA, N.; CHAPARRO, N.; CROZZOLI, Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. **J Periodontol**, v. 70, p. 185-188, 1999.

PAGE, R.C.; EKE, P.I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **J Periodontol**, v.78, n. 7 Suppl, p. 1387-99, 2007.

PAPANOU, P.N. Periodontal diseases: epidemiology. **Ann Periodontol**, v. 1, p. 1-36, 1996.

PAPANOU, P.N. Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. **J Dent Educ**, v. 62, n. 10, p. 822-39, 1998.

PETRI, M.; HELLMANN, D.; HOCHBERG, M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. **J Rheumatol**, v. 19, p. 53-59, 1992.

PETRI, M.; ORBAI, A.M.; ALARCÓN, G.S.; GORDON, C.; MERRILL, J.T.; FORTIN, P.R.; BRUCE, I.N.; ISENBERG, D.; WALLACE, D.; NIVED, O.; STURFELT, G.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; BAE, S.C.; HANLY, J.G.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; CLARKE, A.; ARANOW, C.; MANZI, S.; UROWITZ, M.; GLADMAN, D.; KALINJAN, K.; COSTNER, M.; WERTH, V.P.; ZOMA, A.; BERNATSKY, S.; RUIZ-IRASTORZA, G.; KHAMASTA, M.A.; JACOBSEN, S.; BUYON, J.P.; MADDISON, P.; DOOLEY, M.A.; VAN VOLLENHOVEN, R.F.; GINZLER, E.; STOLL, T.; PESCHKEN, C.; JORIZOO, J.L.; CALLEN, J.P.; LIM, S.S.; FESSLER, B.J.; INANC, M.; KAMEN, D.L.; RAHMAN, A.; STEINSON, K.; FRANKS, A.G.; SIGLER, L.; HAMEED, S.; FANG, H.; PHAM, N.; BREY, R.; WEISMAN, M.H.; MCGWIN, G.; MAGDER, L.S. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 8, p. 2687-86, 2012¹.

PETRI, M.; NAQIBUDDIN, M.; CARSON, K.A.; SAMPEDRO, M.; WALLACE, D.J.; WEISMAN, M.H.; HOLLIDAY, S.L.; PADILLA, P.A.; BREY, R.L. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. **J Rheumatol**, v. 35; n. 9; p. 1776-1781, 2008.

PETRI, M.; NAQIBUDDIN, M.; CARSON, K.A.; WALLACE, D.J.; WEISMAN, M.H.; HOLLIDAY, S.L.; SAMPEDRO, M.; PADILLA, P.A.; BREY, R. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 37, n. 10, p. 2032-2038, 2010.

PETRI, M.; PURVEY, S.; FANG, H.; MAGDER, S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: The Hopkins' lupus cohort. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 12, p. 4021-4028, 2012².

PISCOYA, M.D.B.V.; XIMENES, R.A.A.; SILVA, G.M.; JAMELLI, S.R.; COUTINHO, S.B. Periodontitis-associated risk factors in pregnant women. **Clinics**, v. 67, n. 1, p. 27-33; 2012.

PONS-ESTEL, B.A.; CATOGGIO, L.J.; CARDIEL, M.H.; SORIANO, E.R.; GENTILETTI, S.; VILLA, A.R.; ABADI, I.; CAEIRO, F.; ALVARELLOS, A.; ALARCÓN-SEGOVIA, D., on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. **Medicine**, v. 83, n. 1, p. 1-17, 2004.

QUEIROZ-JUNIOR, C.M.; MADEIRA, M.F.; COELHO, F.M.; DE OLIVEIRA, C.R.; CÂNDIDO, L.C.; GARLET, G.P.; TEIXEIRA, M.M.; DE SOUZA, D. DA G.; SILVA, T.A. Experimental arthritis exacerbates *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced periodontitis in mice. **J Clin Periodontol**, v. 39, n. 7, p. 608-616, 2012.

QUIRKE, A.M.; LUGLI, E.B.; WEGNER, N.; HAMILTON, B.C.; CHARLES, P.; CHOWDHURY, M.; YTTERBERG, A.J.; ZUBAREV, R.A.; POTEMPA, J.; CULSHAW, S.; GUO, Y.; FISHER, B.A.; THIELE, G.; MIKULS, T.R.; VENABLES, P.J. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 1, p. :263-9, 2014.

RETHMAN, M.P. Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases. **J Calif Dent Assoc**, v.38, n. 4, p. 247-57, 2010.

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

SALES, L.A.R., CHAVES, M.G.A.M.; VASSALO, S. Efeito do tratamento periodontal na condição do periodonto e na atividade inflamatória sistêmica em portadores de lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 2, n. 3, p. 94-99, 2010.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. Tipos de estudos epidemiológicos. In: ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. *Epidemiologia Moderna*. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2011. p 107-122.

RÚA-FIGEROA, Í.; RICHI, P.; LÓPEZ-LONGO, F.J.; GALINDO, M.; CLVO-ALÉN, J.; OLIVÉ-MARQUÉS, A.; LOZA-SANTAMARIA, E.; VICENTE, S.P.; ERAUQUIN, C.; TOMERO, E.; HORCADA, I.; URIARTE, E.; SÁNCHEZ-ATRIO, A.; ROSAS, J.; MONTILLA, C.; FERNÁNDEZ-NEBRO, A.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ, M.; VELA, P.; BLANCO, R.; FREIRE, M.; SILVA, L.; Díez-Álvarez, E.; IBÁÑEZ-BARCELÓ, M.; ZEA, A.; NARVÁEZ, J.; MARTÍNEZ-TABOADA, V.;

MARNCO, J.L., de CASTRO, M.F.; FERNÁNDEZ-BERRIZBEITIA, O.; HERNÁNDEZ-BERIAIN, J.Á.; GANTES, M.; HERNÁNDEZ-CRUZ, B.; PÉREZ-VELEGAS, J.J.; PECONDÓN, Á.; MARRAS, C.; CARREIRA, P.; BONILLA, G.; TORRENTE, V.; CASTELLVÍ, I.; ALEGRE, J.; MORENO, M.; RAYA, E.; de la PEÑA, P.G.; VÁQUEZ, T.; AQUIRRE, Á.; QUEVEDO, V.; PEGO-REIGOSA, J.M.; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large Systemic lupus erythematosis cohort from the Spain Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 1, p. e267-e, 2015.

SALVI, G.E.; KANDYLAKI, M.; TROENDLE, A.; PERSON, G.R.; LANG, N.P. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. **J Clin Periodontol**, v. 32, p. 310-315, 2005.

SANTOS, C.M.L.; GOMES FILHO, I.S.; PASSOS, J.S.; CRUZ, S.S.; GÓES, C.S.B.; CERQUEIRA, E.M.M. Fatores associados à doença periodontal em indivíduos atendidos em um hospital público de Feira de Santana, Bahia. **Ver Baiana Saúde Pública**, v. 35, n. Supl. 1, p. 87-102, 2011.

SATO, E.I.; FERRAZ, M.B.; LOURENZI, V.P.M.; NATOUR, J.; IKEDO, F.; ATRA, E. Estudo da reprodutibilidade e validade do índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 31, n. 4, p. 133-136, 1991.

SCHENKEIN, H.A.; BERRY, C.R.; BURMEISTER, J.A.; BROOKS, C.N.; BARBOUR, S.E.; BEST, A.M.; TEW, J.G. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. **J Dent Res**, v. 82, n. 11, p. 919-923, 2003.

SCHENKEIN, H.Á.; BEST, A.M.; BROOKS, C.N.; BURMEISTER, J.A.; ARROWOOD, J.A.; KONTOS, M.C.; TEW, J.G. Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis. **J. Periodontol**, v. 78, p. 459-466, 2007.

SCHUR, P.H.; HAHN, B. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: UpToDate. Acesso online no site: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus?source=search_result&selectedTitle=8%7E150 em 09/08/11.

SILNESS, J.; LÖE, H. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontol Scand**, v. 22, p. 121-135, 1964.

SMITH, M.D.; WESTRA, J.; VISSINK, A.; DOORNBOS-VAN DER MEER, B.; BROUWER, E.; VAN WINKELHOFF, A.J. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. **Arthritis Res Ther**, v. 14, n. 5, p. R222, 2012.

SOMERS, E.C.; RICHARDSON, B.C. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 568-576, 2014.

SOUZA, A.A. **Condições periodontais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**. 2006. 70 p. Tese (Doutorado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

SOUZA, D.C.C.; SANTO, A.H.; SATO, E.I. Mortality profile related to Systemic lupus Erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. **J Rheumatol**, v. 39, n. 3, p. 469-503, 2012.

STEIMAN, A.J.; UROWITZ, M.B.; IBAÑEZ, D.; PAPNEJA, A.; GLADMAN, D.D. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 41, n. 9, p. 1808-1816, 2014.

SUSIN, C.; HAAS, A.N.; VALLE, P.M.; OPPERMANN, R.V.; ALBANDAR, J.M. Prevalence and risk indicators for chronic periodontitis in adolescents and young adults in south Brazil. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 4, p. 326-33, 2011.

SYMMONS, D.P.; COPPOCK, J.S.; BACON, P.A.; BRESNIHAN, B.; ISENBERG, D.A.; MADDISON, P.; McMHUGH, N.; SNAITH, M.L.; ZOMA, A.S. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). **Q J Med**, v. 69, n. 259, p. 927-937, 1988.

TAKEICHI, O.; HABER, J.; KAWAI, T.; SMITH, D.J.; MORO, I.; TAUBMAN, M.A. Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing. **J Dent Res**, v. 79, n. 8, p. 1548-1555, 2000.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; McSHANE, D.J.; ROTHFIELD, N.F.; SHALLER, J.G.; TALAL, N.; WINCHSTER, R.J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 25, n. 11, p. 1271-7, 1982.

TAUBMAN, M.A.; KAWAI, T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. **Crit Ver Oral Biol Med**, v. 12, n. 2, p. 125-135, 2001.

TAVARES, P.C.; FERNANDES, J.G.; COSTA, M.H.; CARVALHO FILHO, J.; AQUINO, D.R.; CORTELLI, J.R. Presença de periodonto patógenos em jovens e adultos da região Centro-Oeste/ Norte do Brasil. **Periodontia**, v. 17, n. 1, p. 29-34, 2007.

TELLES, R.W.; LANNA, C.C.D.; SOUZA, F.L.; RODRIGUES, L.A.; REIS, R.C.P.; RIBEIRO, A.L. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. **Rheumatol Int**, v. 33, p. 467-473, 2013.

THOMAS, G.; MANCINI, J.; JOUDE-CHICHE, N.; SARLON, G.; AMOURA, Z.; HARLÉ, J.R.; JOUGLA, E.; CHICHE, L. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. **Arthritis Rheumatol**, v. 66, n. 9, p. 2503-2511, 2014.

TIETMANN, C.; BISSADA, N.F. Aggressive periodontitis in a patient with chronic

cutaneous lupus erythematosus: A case report. **Quintessence Int**, v. 37, n. 5, p. 401-408, 2006.

TROMBONE, A.P.; CLAUDINO, M.; COLAVITE, P.; DE ASSIS, G.F.; AVILA-CAMPOS, M.J.; SILVA, J.S.; CAMPANELLI, A.P.; IBÁÑES, O.M.; DE FRANCO, M.; GARLET, G.P. Periodontitis and arthritis interaction in mice involves a shared hyper-inflammatory genotype and functional immunological interferences. **Genes Immun**, v. 11, n. 6, p. 479-489, 2010.

UMBELINO JR., A.A.; CANTISANO, M.H.; KLUMB, E.M. DIAS, E.; SILVA, A.A. Achados bucais e laboratoriais em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. **J Bras Patol Med Lab**, v 46, n. 6, p. 479-486, 2010.

URIBE, A.G.; VILÁ, L.M.; MCGWIN, J.R.G.; SANCHEZ, M.L.; REVEILLE, J.D.; ALARCÓN, G.S. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI 2 K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v.31, n. 10, p.1934-1940, 2004.

VERSINI, M.; JEANDEL, P.Y.; RESENTHAL, E.; SHOENFELD, Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. **Autoimmun Rev**, v. 13, n. 9, p. 981-1000, 2014.

VILAR, M.J.P.; RODRIGUES, J.M.; SATO, E.I. Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN – Brasil. **Rev Bras Reumatol**, v. 43, n. 6, p. 347-351, 2003.

VITALI, C.; BENCIVELLI, W.; ISENBERG, D.A.; SMOLEN, J.S.; SNAITH, M.L.; SCIUTO, M.; NERI, R.; BOMBARDIERI, S. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. **Clin Exp Rheumatol**, v. 10, n. 5, p. 541-547, 1992.

VOGEL, R.I. Periodontal disease associated with amegakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. **J Periodontol**, v. 52, n. 1, p. 20-3, 1981.

WATANABE K, CHO YD. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. **Arch Oral Biol** v. 59, n.8, p. 855-870, 2014.

WILDER, R.S.; MORETTI, A.J. Gingivitis and periodontitis in adults: classification and dental treatment. In: UptoDate. Available on: http://www.uptodate.com/contents/gingivitis-and-periodontitis-in-adults-classification-and-dental-treatment?source=search_result&selectedTitle=1%7E97 em 27/02/14.

YANG, Y.; CHUNG, E.K.; WU, Y.L.; SAVELLI, S.L.; NAGARAJA, H.N.; ZHOU,

B.; HEBERT, M.; JONES, K.N.; SHU, Y.; KITZMILLER, K.; BLANCHONG, C.A.; MCBRIDE, K.L.; HIGGINS, G.C.; RENNEBOHM, R.M.; RICE, R.R.; HACKSHAW, K.V.; ROUBEY, R.A.; GROSSMAN, J.M.; TSAO, B.P.; BIRMINGHAM, D.J.; ROVIN, B.H.; HEBERT, L.A.; YU, C.Y. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. **Am J Hum Genet**, v. 80, n. 6, p. 1037-54, 2007.

ZHU, T.Y.; GRIFFITH, J.F.; AU, S-K.; TANG, X-L.; KWUOK, A.W.; LEUNG, P.C.; LI, E.K.; TAM, L-S. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year follow-up study. **J Rheumatol**, v. 41, p. 1990-1997, 2014.

10. APÊNDICES

APÊNDICE A: Artigo aceito para publicação na Revista Brasileira de Reumatologia (*in press*)

RBR-229; No. of Pages 5

ARTICLE IN PRESS

REV BRAS REUMATOL. 2015;xxx(xx):xxx-xxx





REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br

Comunicação breve

Há associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e a doença periodontal?[☆]

Débora Cerqueira Calderaro^{a,*}, Gilda Aparecida Ferreira^b,
Santuzza Maria Souza de Mendonça^c, Jôice Dias Corrêa^d, Fabrícia Xavier Santos^e,
João Guilherme Capinam Sanção^e, Tarcília Aparecida da Silva^f e Antônio Lúcio Teixeira^g

^a Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Escola de Odontologia, Centro Universitário Newton de Paiva, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^g Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO R E S U M O

Acesso ao texto completo no link:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500415000972>

APÊNDICE B: Protocolo de coleta dos dados médicos – Grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Protocolo pesquisa – Lúpus eritematoso sistêmico

Nome: _____ Registro: _____
 Data (M0): ___/___/____ Data (M1): ___/___/____
 Sexo: ___ Data de nascimento: ___/___/____ Idade: ___ anos
 Escolaridade: _____ anos estudados
 Cor: ___ B ___ P ___ N
 Renda familiar média mensal: _____ salários – mínimos
 Endereço: _____

Telefone (s): (____) _____
 Data do diagnóstico do LES: ___/___/____
 Tempo de doença: _____

Critérios diagnósticos do LES (ACR-1997) – 0: Não; 1: Sim

<input type="checkbox"/> Rash malar
<input type="checkbox"/> Rash discoide
<input type="checkbox"/> Fotossensibilidade
<input type="checkbox"/> Úlceras orais
<input type="checkbox"/> Artrite
<input type="checkbox"/> Serosite
<input type="checkbox"/> Nefrite
<input type="checkbox"/> Psicose/convulsões
<input type="checkbox"/> ANA (título e padrão)
<input type="checkbox"/> Hemat. <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> LG (< 4000 2x) <input type="checkbox"/> Lyn (< 1500 2x) <input type="checkbox"/> Plaq (< 100.000)
<input type="checkbox"/> Imunológico (anotar títulos) <input type="checkbox"/> Anti-DNA _____ <input type="checkbox"/> Anti-Sm _____ <input type="checkbox"/> ACL-IgG (duas medidas – intervalo 12 semanas) - título _____ <input type="checkbox"/> ACL-IGM (duas medidas – intervalo 12 semanas) - título _____ <input type="checkbox"/> AL (duas medidas - intervalo 12 semanas) <input type="checkbox"/> VDRL _____

Comorbidades -0: Não; 1: Sim

Comorbidades	Outras:
DM – Tipo ___	
HAS PA (M0): ___x___ mmHg PA (M1): ___x___ mmHg	
DAC	
Dislipidemia	
Hipotireoidismo	
Obesidade	
Osteoporose	
HF+ DAC	

Comorbidades: DM – presente se 2 glicemias > 126, diagnóstico ou uso de hipoglicemiantes

HAS – presente de duas medidas de PA > 140x80, diagnóstico ou uso de anti-hipertensivos
DAC – presente se sintomas confirmados por CATE ou Cintilografia miocárdica ou angioplastia ou CRVM prévias

Dislipidemia – presente se elevação de LDL-c > 130 ou CT> 200 ou TG>150, diagnóstico ou uso de estatinas (anotar mesmo se intermitente/sem tratamento específico)

Hipotireoidismo: presente se elevação de TSH com redução de T4L, diagnóstico ou uso de hormônios tireoidianos

Obesidade: Baixo peso: IMC<18,5; Peso normal: IMC: 18,5-24,9; Sobrepeso se IMC 25-29,9;

Obesidade grau I > 30-34,9; **Obesidade grau II:** 35-39,9; **Obesidade grau III:** IMC≥40.

Osteoporose: DMO com T-score< -2,5 ou fratura de baixo impacto

HF+DAC: parentes de primeiro grau (pais, irmãos, filhos) com DAC

Manifestações clínicas -0: Não; 1: Sim

Manifestação	Prévia	Atual (M0) Visto durante exame	Atual (M1) Visto durante exame
Serosite (sintomas + radiografia)			
Lesão discoide (ativa)			
Lúpus subagudo (ativo)			
Rash/ Eritema malar (ativo)			
Úlceras mucosas (ativas)			
Vasculite (ativas)			
Nefrite (biópsia ou proteinúria > 0,5 g ou Cilindrúria celular)			
SNC – psicose			
SNC - convulsão			
Pneumonite (sintomas + TC tórax)			
DIP (sintomas + TC tórax)			
Pulmão encolhido (sintomas + TC/ECO normais + RX encolhido)			
Artrite			
Miocardite (sintomas + ECO ou cintilografia miocárdica)			
Linfopenia< 1500 2x			
Leucopenia< 4000 2x			
Anemia hemolítica (COOMBS direto +, LDH ↑, BI↑, reticulocitose)			
Plaquetopenia< 100.000			
TVP confirmada por Doppler (Nº episódios)			
TEP confirmado por cintilografia ou angio-TC (Nº episódios)			
Trombose arterial confirmada por Doppler e não associada a vasculite			
Perda fetal (feto normal) com 10 ou mais semanas			
Nascimento prematuro (< 34 semanas) por eclampsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária			

03 ou mais abortamentos < 10 semanas sem outra causa			
Morbidade gestacional (DHEG)			
G ___ P ___ A ___			
F. Raynaud			
Alopécia			

Sorologias prévias:

ANA	
Anti-Sm	
Anti-DNA	
Anti-Ro	
Anti-La	
Anti-RNP	
FR	
ANCA-C	
ANCA-P	
ACL-IgG (duas medidas – intervalo 12 semanas)- Título	
ACL-IgM (duas medidas – Intervalo 12 semanas)- Título	
AL (duas medidas – intervalo 12 semanas)	
VDRL	

Peso: _____ Kg. Altura: _____ m IMC (peso (Kg)/ (Alt (cm)²): _____
 Circunferência abdominal: _____ cm (normal < 85 em homens; < 90 em mulheres)

Hábitos (0: Não; 1: Sim)

Tabagismo	Atual: _____	Prévio: _____	Anos-maço: _____	Interrupção: _____
Etilismo	Atual: _____	Prévio: _____	Drinks/semana: _____	Interrupção: _____
Escovação	Sim: _____	Não: _____	_____ Vezes ao dia	
Fio dental	Sim: _____	Não: _____	_____ Vezes ao dia	

LG		
Neutrófilos		
Linfócitos		
Eosinófilos/ Monócitos		
Plaquetas		
VHS		
PCR (valor de referência)		
Anti-DNA		
C3 (Valor de referência)		
C4 (Valor de referência)		
Ureia		
Creatinina		
Glicemia		
TGO		
TGP		
Albumina		
Colesterol T		
LDL		
HDL		
VLDL		
Triglicérides		
Proteinúria de 24 h		
Clearance de creatinina (medido ou calculado)		

Outros: _____

Urina rotina – Data:

Densidade:
Hemoglobina:
Leucócitos:
Proteínas:
Hemácias:
Piócitos:
Epitélios:
Cilindros:

Fatores de risco coronarianos: Colesterol T > 200; HDL < 40; LDL > 130; HAS, DM, IMC > 25, Circunferência abdominal > ou = 85 (homens) ou 90 (mulheres); idade > 45 (homens) ou 55 (mulheres), tabagismo, HF + DAC

SLEDAI 2K

Nome: _____

Prontuário: _____

Protocolo: _____

PESO	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8	Convulsão	Início recente. Excluído causas metabólicas, infecciosas ou por drogas
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclui uremia e drogas.
8	S. cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citoides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coroide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas.
8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora.
8	Cefaleia lúpica	Cefaleia intensa e persistente podendo ser tipo enxaqueca, mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos.
8	AVC	AVC novo. Exclui aterosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite.
4	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e flogose
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular.
4	Cilindrúria	Granular hemático ou celular de hemácias
4	Hematúria	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa.
4	Piúria	>5 leucócitos/cp. Excluir infecção.
4	Proteinúria	>0,5 mg/24hs (independente de início recente ou recorrência)
2	Nova erupção cutânea	Erupção cutânea nova ou recorrente com sinais de inflamação.
2	Alopécia	Início recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	Úlcera mucosa	Início recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
2	Baixo complemento	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite normal do laboratório.
2	Aumento de anti-DNA	>25% do título de anti-DNA ou valor acima do normal para referência do laboratório (>25% <i>biding by Farr assay...</i>)
1	Febre	>38°C. Excluir infecção.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/ mm ³ . Exclui drogas.

SLICC

O dano deve iniciar-se a partir do início do lúpus sistêmico, ser confirmado por critérios clínicos e estar presente por pelo menos seis meses.

Ocular (qualquer olho, avaliação clínica)	
Catarata	1
Alteração retiniana ou atrofia do nervo óptico	1
Neuropsiquiátrico	
Déficit cognitivo (ex. alteração de memória, dificuldade de calcular, concentração prejudicada, dificuldades de linguagem falada ou escrita, alteração da performance) ou psicose maior	1
Convulsão com terapia por seis meses	1
Acidente vascular cerebral (pontue 2 se > 1)	1 (2)
Neuropatia periférica ou craniana (excluir óptica)	1
Mielite transversa	1
Renal	
Taxa de filtração glomerular (estimada ou medida) < 50%	1
Proteinúria ≥ 3,5 g/ 24 h	1
OU	
Doença renal terminal (em hemodiálise ou com transplante renal)	3
Pulmonar	
Hipertensão pulmonar (Hiperfonese de B2 ou proeminência de ventrículo direito)	1
Fibrose pulmonar (física ou radiográfica)	1
Pulmão encolhido (radiografia)	1
Fibrose pleural (radiografia)	1
Infarto pulmonar (radiografia)	1
Cardiovascular	
Angina ou revascularização coronária	1
Infarto do miocárdio (pontue 2 se > 1)	1 (2)
Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1
Doença valvular (sopro diastólico ou sopro sistólico > 3/6)	1
Pericardite por 6 meses ou pericardiectomia	1
Vascular periférico	
Claudicação por 6 meses	1
Perda tecidual mínima (polpa digital)	1
Perda tecidual significativa (perda de dedos ou membros). (Pontue 2 se > 1 local)	1 (2)
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase	1
Gastrointestinal	
Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)
Insuficiência mesentérica	1
Peritonite crônica	1
Estreitamento ou cirurgia no trato gastrointestinal superior	1
Musculoesquelético	
Atrofia ou fraqueza	1
Artrite erosiva ou deformante (incluir deformidades redutíveis; excluir necrose avascular)	1
Osteoporose com fraturas ou colapsos vertebrais (excluir necrose avascular)	1
Necrose avascular (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)
Osteomielite	1
Pele	
Alopécia crônica cicatricial	1
Escarificação (ulceração) extensa ou paniculite em local diferente da polpa digital e do couro cabeludo	1
Ulceração cutânea (excluir trombose) por mais de 6 meses	1
Falência gonadal prematura	1
Diabetes (independente do tratamento)	1
Malignidade (excluir displasia) (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)

APÊNDICE C: Termo de Consentimento livre e esclarecido dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

ESTUDO: Doença periodontal e doenças reumáticas: avaliação de associações clínicas, imunológicas, genéticas e microbiológicas

Nome: _____

Registro: _____ Data: _____

Você está sendo convidado a participar desse estudo, pois apresenta um reumatismo chamado lúpus eritematoso sistêmico (lúpus). O seu reumatismo é uma doença autoimune, em que o seu sistema imunológico, responsável por defendê-lo contra substâncias ou agentes estranhos, passa a funcionar mal e a atacar as substâncias e órgãos que pertencem a você.

Sua doença tem períodos em que ela pode estar melhor (inativa), intercalados com períodos em que ela pode estar pior e provocar maiores alterações em diversas partes de seu organismo (atividade). O uso de diversos medicamentos pode ser necessário para o seu tratamento, que também inclui realização periódica de exames de sangue e urina, visitas regulares ao reumatologista e realização de exames de imagem, como radiografias, quando indicados.

A avaliação da presença de atividade ou lesões crônicas (cicatrizes) de sua doença depende dos exames de sangue e da avaliação clínica do seu médico reumatologista, mas hoje há uma série de questionários que permitem uma melhor avaliação, tanto da atividade quanto da presença de lesões provocadas por seu reumatismo.

A ocorrência de doença periodontal, que é uma doença da gengiva e das estruturas que sustentam os dentes, pode ser mais frequente em pacientes com o seu reumatismo. Quando ela não é tratada rapidamente, pode levar a infecções na boca e à perda de dentes. A doença periodontal decorre de uma infecção da gengiva e outras estruturas que mantêm o dente em boca e também envolve a alterações do sistema imunológico. Seu diagnóstico depende da avaliação feita por um dentista com realização de medidas clínicas que avaliam a localização dos dentes, a presença de alterações em sua fixação e a perda de dentes.

Desejamos estudar, nos pacientes que como você, apresentam lúpus e fazem seu tratamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a presença e a gravidade da doença periodontal. Desejamos também avaliar se a doença periodontal tem algum efeito sobre o seu reumatismo.

Para realizar este estudo, você, em dia de consulta regular para o tratamento e acompanhamento do seu lúpus, será convidado a participar dele. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta usual com médico reumatologista (no caso eu, Débora Cerqueira Calderaro, pesquisadora deste estudo), que incluirá seu exame clínico, conferência dos exames laboratoriais de seguimento usual, aplicação de questionários para avaliação de atividade da doença e encaminhamento para uma avaliação odontológica.

Durante avaliação odontológica, que será realizada pela odontóloga Dra. Santuza Maria Souza Mendonça, será feita avaliação bucal com objetivo de avaliar toda sua boca. Será coletado um pouco de sua saliva quando você mastigará uma borrachinha e recolherá sua saliva em um copinho. Também passaremos em suas bochechas escovinhas com objetivo de coletar o material que está sobre elas. Faremos ainda exame dos dentes e das gengivas. Finalizando, faremos a coleta de amostras de saliva.

No sangue e na saliva serão medidas substâncias que regulam o sistema de defesa do organismo e se associam ao seu reumatismo e à doença periodontal e serão feitos exames para avaliar a possível influência de alterações genéticas sobre o seu reumatismo e/ou doença periodontal.

Se você tiver a doença periodontal, você será encaminhado a ambulatório especializado para o tratamento. Seis meses após terminar esse tratamento, você será reavaliado por seu médico e dentista e fará novos exames de sangue e saliva. O tratamento de seu reumatismo sofrerá alterações apenas se necessário, conforme presença de atividade do mesmo e julgamento clínico de seu médico.

Os resultados do estudo serão divulgados através de apresentação em congressos ou publicação em revistas médicas ou odontológicas e sua identidade não será divulgada de forma alguma.

As vantagens de participar do estudo incluem a avaliação odontológica para pesquisa da doença periodontal, cujo tratamento vai contribuir para a melhoria da sua saúde bucal e pode ajudar no controle e na prevenção de lesões de seu reumatismo. Os exames que serão realizados podem ainda ajudar a entender melhor o seu reumatismo e suas possíveis causas.

A principal desvantagem de participar do estudo inclui os desconfortos associados à avaliação pelo dentista e a colher sangue.

É importante que você entenda que sua participação no estudo é totalmente voluntária e, em qualquer momento, você pode solicitar que seja retirado dele. Caso você não concorde em participar dessa pesquisa, ou quiser interrompê-la, não haverá nenhum prejuízo ao seu tratamento e acompanhamento, os quais continuarão a serem feitos normalmente.

Em caso de dúvidas ou se perceber alguma alteração diferente, você poderá fazer contato com a Dra. Débora Cerqueira Calderaro, médica reumatologista, no telefone (31)9164-9191, Dra. Santuza Mendonça, no telefone (31) 8449-9390, cirurgiã-dentista. A pesquisadora principal do presente estudo é a Dra. Gilda Aparecida Ferreira, telefone: (31) 9617-4211.

O endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, responsável pela aprovação da realização deste estudo, é Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º. Andar – Sala 2005 – UFMG – Campus Pampulha – BH – MG – Brasil, telefone (31) 3409-4592.

Declaro que li e entendi o estudo acima descrito e, de livre e espontânea vontade, concordei em participar dele. Declaro ainda que todas as minhas dúvidas foram prontamente esclarecidas pelas pesquisadoras.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Paciente

Pesquisador

APÊNDICE D: Protocolo de coleta de dados clínicos do grupo controle

Protocolo pesquisa – Controles saudáveis

Nome: _____ Registro: _____

Data: ____/____/____

Sexo: ____ Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos

Escolaridade: _____ anos Cor: ____ B ____ P ____ N

Renda familiar média mensal: _____ salários – mínimos

Endereço: _____

Telefone (s): (____) _____

Comorbidades:

Comorbidades	Outras:	
DM – Tipo ____	Osteoporose	
HAS		
DAC		
Dislipidemia		
Hipotireoidismo		
Obesidade		

Comorbidades: DM – presente se 2 glicemias > 126, diagnóstico ou uso de hipoglicemiantes**HAS – presente de duas medidas de PA > 140x80, diagnóstico ou uso de anti-hipertensivos****DAC – presente se sintomas confirmados por CATE ou Cintilografia miocárdica ou angioplastia ou CRVM prévias****Dislipidemia – presente se elevação de LDL-c > 130 ou TG > 200, diagnóstico ou uso de estatinas****Hipotireoidismo: presente se elevação de TSH com redução de T4L, diagnóstico ou uso de hormônios tireoidianos****Obesidade: Baixo peso: IMC < 18,5; Peso normal: IMC: 18,5-24,9; Sobrepeso se IMC 25-29,9;****Obesidade grau I > 30-34,9; Obesidade grau II: 35-39,9; Obesidade grau III: IMC ≥ 40.****Osteoporose: DMO com T-score < -2,5 ou fratura de baixo impacto**

Peso: _____ Kg Altura: _____ m. IMC: _____

Hábitos (S: sim, N: Não)

Tabagismo	Atual: ____	Prévio: ____	Anos-maço: ____	Interrupção: ____
Etilismo	Atual: ____	Prévio: ____	Drinks/semana: ____	Interrupção: ____
Escovação	Sim: ____	Não: ____	____ Vezes ao dia	
Fio dental	Sim: ____	Não: ____	____ Vezes ao dia	

Medicações em uso atual (doses):

APÊNDICE E: Termo de Consentimento livre e esclarecido grupo controle
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(CONTROLES SAUDÁVEIS)

ESTUDO: Doença periodontal e doenças reumáticas: avaliação de associações clínicas, imunológicas, genéticas e microbiológicas

Nome: _____

Registro: _____ Data: _____

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune que pode levar a uma série de alterações no organismo e tem tendência a acontecer mais frequentemente em uma mesma família. Ele decorre de um mal funcionamento no sistema de defesa do organismo, que começa a atacar várias partes do corpo.

A doença periodontal é uma infecção na gengiva e nos tecidos que sustentam os dentes, que pode levar à perda de dentes, mas também a alterações do sistema de defesa do organismo semelhantes às que ocorrem no lúpus e em outros reumatismos.

Algumas alterações genéticas podem associar-se tanto ao lúpus quanto à doença periodontal. Desejamos pesquisar, em pacientes com lúpus e com doença periodontal, as alterações no sistema de defesa do organismo e genéticas que podem ocorrer nas duas doenças e a influência de uma doença sobre a outra.

Também desejamos avaliar pacientes sem nenhuma das duas doenças para comparar os pacientes doentes com pessoas saudáveis e avaliar se as alterações que encontraremos são realmente devidas às doenças, que é o seu caso.

Se você concordar em participar, você responderá a algumas perguntas sobre o seu estado de saúde, colherá uma amostra de sangue para realização de exames de inflamação no sangue e pesquisa de alterações genéticas, e será avaliado por um dentista experiente, a Dra. Santuza Maria Souza Mendonça, que pesquisar a presença de doença periodontal.

Durante avaliação odontológica, será realizada avaliação oral completa para detectar a presença de doença periodontal, e será coletada saliva, para realização de exames de inflamação.

As vantagens de participar do estudo incluem a pesquisa de alterações que podem associar-se ao risco de desenvolvimento de lúpus sistêmico e o diagnóstico de doença periodontal. No caso desses diagnósticos, você será encaminhado para acompanhamento e tratamento.

A principal desvantagem de participar do estudo inclui o desconforto de colher sangue novamente e realizar o exame odontológico e a coleta de saliva.

Os dados do estudo serão divulgados em congressos e revistas médicas e odontológicas, mas sua identidade não será revelada em hipótese alguma.

É importante que você entenda que sua participação no estudo é totalmente voluntária e, em qualquer momento, você pode solicitar que seja retirado dele. Se você não concordar em participar nessa pesquisa, ou optar em deixá-la, não haverá nenhum prejuízo à realização de tratamento e acompanhamento que venham a ser necessários.

Em caso de qualquer dúvida ou se perceber alguma alteração diferente, você poderá fazer contato com as Dras. Débora Cerqueira Calderaro, médica reumatologista, no telefone (31) 9164-9191, ou Santuza Mendonça, odontóloga (dentista), no telefone (31) 8449-9390. A pesquisadora principal do presente estudo é a Dra. Gilda Aparecida Ferreira, telefone: 9617-4211.

O endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, responsável pela aprovação da realização deste estudo, é Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º. Andar – Sala 2005 – UFMG – Campus Pampulha – BH – MG – Brasil, telefone (31) 3409-4592.

Declaro que li e entendi o estudo acima descrito e, de livre e espontânea vontade, concordei em participar dele. Declaro ainda que todas as minhas dúvidas foram prontamente esclarecidas pelas pesquisadoras.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

 Paciente

 Pesquisador

APÊNDICE F: Protocolo de coleta dos dados odontológicos

EXAME BUCAL

Nome:	Registro:
Data:	No.na pesquisa:

1) AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

	Escala 0-10											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Dificuldade na fonação devido boca seca?												
Dificuldade de deglutição devido boca seca?												
Relação de quantidade de saliva na boca												
Relação de secura na garganta												
Relação de secura dos lábios												
Relação de segura da língua												
Relação do nível de sede												

2) CARACTERIZAÇÃO DA SALIVA

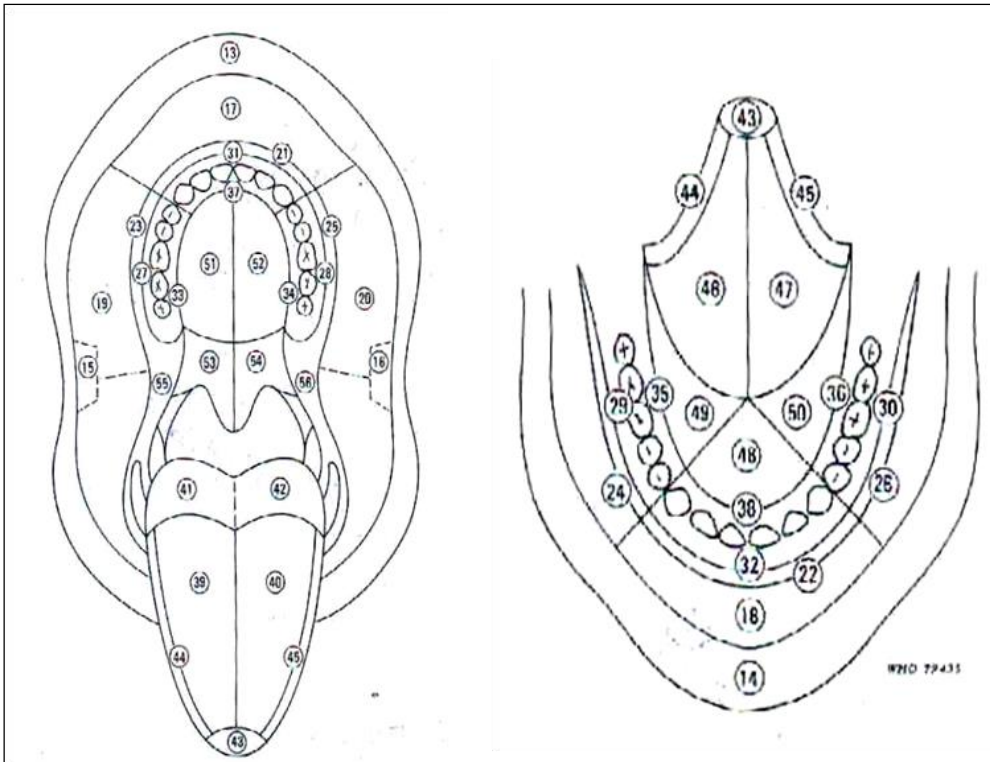
Viscosidade	() viscosa	() fluida
Coloração	() presença de pigmento	() ausência de pigmento
Turbidez	() turva	() translúcida

3) SIALOMETRIA

		Volume Total (VT)		Volume Minuto (VM)	
Sialometria em repouso		_____ mL/5 minutos		_____ mL/minuto	
Sialometria sob estímulo		_____ mL/5 minutos		_____ mL/minuto	
Volume	() normal	() Hipossalivação leve	() Hipossalivação moderada	() Hipossalivação severa	() Sialorréia

Nome:	Registro:
Data:	No.na pesquisa:

4) EXAME DA MUCOSA BUCAL



AVALIAÇÃO DA MUCOSA BUCAL	
<input type="checkbox"/>	Ausência de lesão de mucosa
<input type="checkbox"/>	Presença de lesão de mucosa

TIPO DE LESÃO	LOCAL DA LESÃO (Indique o número)
<input type="checkbox"/> Mancha ou mácula	
<input type="checkbox"/> Placa	
<input type="checkbox"/> Erosão	
<input type="checkbox"/> Úlcera ou ulceração	
<input type="checkbox"/> Pápulas	
<input type="checkbox"/> Vesícula ou bolha	
<input type="checkbox"/> Nódulos	

Nome:	Registro:
Data:	No.na pesquisa:

5) AVALIAÇÃO PERIODONTAL

5.1) Índice de placa

DENTE	SUPERFÍCIE	SCORE SUPERFÍCIE	DA	SCORE DENTE	SCORE PACIENTE
16	Vestibular				
	Lingual				
	Mesial				
	Distal				
12	Vestibular				
	Lingual				
	Mesial				
	Distal				
24	Vestibular				
	Lingual				
	Mesial				
	Distal				
36	Vestibular				

5.3) Status Periodontal

<input type="checkbox"/> Gengivite	
<input type="checkbox"/> Periodontite Moderada	<input type="checkbox"/> Periodontite Avançada
<input type="checkbox"/> Periodontite Localizada	<input type="checkbox"/> Periodontite Generalizada

Nome:	Registro:
Data:	No.na pesquisa:

6) EXAME DENTÁRIO

6.1) Condição dentária

Dente	Hígido	Cariado	Perdido	Obturado
17				
16				
15				
14				
13				
12				
11				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
37				
36				
35				
34				
33				
32				
31				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				

Índice CPO-D: _____

6.2) Presença de próteses

<input type="checkbox"/> Prótese Total Removível Superior	<input type="checkbox"/> Prótese Total Removível Inferior
<input type="checkbox"/> Prótese Parcial Removível Superior	<input type="checkbox"/> Prótese Parcial Removível Inferior
<input type="checkbox"/> Prótese Fixa Superior	<input type="checkbox"/> Prótese Fixa Inferior
<input type="checkbox"/> Ausência de prótese	

11. ANEXOS

ANEXO A: SLEDAI-2K

PESO	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8	Convulsão	Início recente. Excluído causas metabólicas, infecciosas ou por drogas
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclui uremia e drogas.
8	S. cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citoides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coroide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas.
8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora.
8	Cefaleia lúpica	Cefaleia intensa e persistente podendo ser tipo enxaqueca, mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos.
8	AVC	AVC novo. Exclui aterosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite.
4	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e flogose
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular.
4	Cilindrúria	Granular hemático ou celular de hemácias
4	Hematúria	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa.
4	Piúria	>5 leucócitos/cp. Excluir infecção.
4	Proteinúria	>0,5 mg/24hs (independente de início recente ou recorrência)
2	Nova erupção cutânea	Erupção cutânea nova ou recorrente com sinais de inflamação.
2	Alopécia	Início recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	Úlcera mucosa	Início recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
2	Baixo complemento	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite normal do laboratório.
2	Aumento de anti-DNA	>25% do título de anti-DNA ou valor acima do normal para referência do laboratório (>25% <i>biding by Farr assay...</i>)
1	Febre	>38°C. Excluir infecção.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/ mm ³ . Exclui drogas.

SLEDAI-2K modificado: as variáveis baixo complemento e aumento de anti-DNA não excluídas.

ANEXO B: SLICC/ACR

O dano deve iniciar-se a partir do início do lúpus sistêmico, ser confirmado por critérios clínicos e estar presente por pelo menos seis meses.

Ocular (qualquer olho, avaliação clínica)	
Catarata	1
Alteração retiniana ou atrofia do nervo óptico	1
Neuropsiquiátrico	
Déficit cognitivo (ex. alteração de memória, dificuldade de calcular, concentração prejudicada, dificuldades de linguagem falada ou escrita, alteração da performance) ou psicose maior	1
Convulsão com terapia por seis meses	1
Acidente vascular cerebral (pontue 2 se > 1)	1 (2)
Neuropatia periférica ou craniana (excluir óptica)	1
Mielite transversa	1
Renal	
Taxa de filtração glomerular (estimada ou medida) < 50%	1
Proteinúria ≥ 3,5 g/ 24 h	1
OU	
Doença renal terminal (em hemodiálise ou com transplante renal)	3
Pulmonar	
Hipertensão pulmonar (Hiperfonese de B2 ou proeminência de ventrículo direito)	1
Fibrose pulmonar (física ou radiográfica)	1
Pulmão encolhido (radiografia)	1
Fibrose pleural (radiografia)	1
Infarto pulmonar (radiografia)	1
Cardiovascular	
Angina ou revascularização coronária	1
Infarto do miocárdio (pontue 2 se > 1)	1 (2)
Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1
Doença valvular (sopro diastólico ou sopro sistólico > 3/6)	1
Pericardite por 6 meses ou pericardiectomia	1
Vascular periférico	
Claudicação por 6 meses	1
Perda tecidual mínima (polpa digital)	1
Perda tecidual significativa (perda de dedos ou membros). (Pontue 2 se > 1 local)	1 (2)
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase	1
Gastrointestinal	
Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)
Insuficiência mesentérica	1
Peritonite crônica	1
Estreitamento ou cirurgia no trato gastrointestinal superior	1
Musculoesquelético	
Atrofia ou fraqueza	1
Artrite erosiva ou deformante (incluir deformidades redutíveis; excluir necrose avascular)	1
Osteoporose com fraturas ou colapsos vertebrais (excluir necrose avascular)	1
Necrose avascular (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)
Osteomielite	1
Pele	
Alopécia crônica cicatricial	1
Escarificação (ulceração) extensa ou paniculite em local diferente da polpa digital e do couro cabeludo	1
Ulceração cutânea (excluir trombose) por mais de 6 meses	1
Falência gonadal prematura	1
Diabetes (independente do tratamento)	1
Malignidade (excluir displasia) (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)

ANEXO D: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

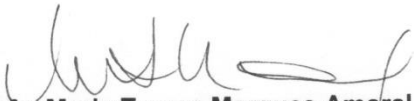
Projeto: CAAE – 03128012.0.0000.5149

Interessado(a): Profa. Gilda Aparecida Ferreira
Departamento de Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina – UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 22 de agosto de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Doença periodontal e doenças reumáticas: avaliação de associações clínicas, imunológicas, genéticas e microbiológicas**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG