UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

LARISSA COSTA DE MORAES PESSÔA

**Avaliação clínica e microbiológica relacionada à
doença periodontal em pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico**

BAURU

2016

LARISSA COSTA DE MORAES PESSÔA

**Avaliação clínica e microbiológica relacionada à doença periodontal em
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de
Bauru - Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências
Odontológicas Aplicadas (Reabilitação Oral).

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Campos
Passanezi Sant'Ana

Co-orientador: Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos
Santos Neto.

Versão Corrigida

BAURU

2016

T439a

Pessoa, Larissa Costa de Moraes

Avaliação clínica e microbiológica relacionada à doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Larissa Costa de Moraes Pessoa. – Bauru, 2016.

112 p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana

Nota: A versão original desta tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo n. 111.718
Data: 26/09/2012

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aos meus maravilhosos pais, Lindaura Pessoa e Wilson Pessoa, que nunca mediram esforços para minha educação e minha felicidade. Obrigada por tudo que sempre fizeram por mim! Vocês são exemplos de pessoas honestas e de grandes batalhadores na vida que sempre guardarei comigo.

À minha querida Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana, por se tornar uma mãe da ciência pra mim! Seu jeito delicado e carinhoso em tudo o que faz inspira no meu dia a dia. Jamais esquecerei seus ensinamentos, sua paciência, atenção e dedicação. Obrigada pela amizade e parceria conjunta!

Ao querido Prof. Dr. Leopoldo Luiz Santos Neto, por ser uma pessoa especial e um brilhante profissional. Pela confiança em mim e apoio durante todo esse período; por toda atenção e dedicação! Muito obrigada pela oportunidade, por suas inúmeras contribuições e ensinamentos!

À ciência, ao conhecimento e ao ensinamento contínuo em busca do equilíbrio, paz e amor. Só assim aprenderemos viver em um mundo com tantas discrepâncias.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser a minha maior força nos momentos mais difíceis que já enfrentei.

Ao meu marido, Bruno Fontes de Moraes Pessoa, que me completou pela metade desde quando o conheci e preencheu tantas lacunas na minha vida. Hoje sou uma pessoa muito melhor por sua causa. Obrigada pelo apoio e incentivo de sempre, pela paciência nos momentos difíceis, por dominar minha ansiedade e me fazer tão feliz. Eu te amo muito!

Ao Dr. Francisco Aires, por permitir desde o início a minha participação no ambulatório de Reumatologia do HUB e ter acrescentado tanto com seu admirável conhecimento.

A todos os médicos Reumatologistas do Hospital Universitário de Brasília (HUB), residentes e funcionárias do HUB do setor de Reumatologia. Agradeço em especial à Dra Isadora, que esteve em parceria conjunta durante a coleta de dados e à Sra. Francisca e Edvânia, que sempre me ajudavam na seleção das pacientes pra pesquisa.

À Profa. Dra. Cristine Miron Stefani e à Profa. Dra. Maria do Carmo Machado pelo apoio na clínica de Odontologia do HUB.

Às funcionárias da clínica de Odontologia: Vitória, Terezinha e Anselma. Sempre estiveram de boa vontade e atenção enquanto estive presente. Muito obrigada! A simplicidade dos detalhes em todas as ajudas quando precisei é algo que guardarei sempre.

Aos funcionários do setor de Imunologia da UnB, principalmente à Profa. Dra. Imaculada, por conceder o laboratório para o armazenamento das amostras. Shirley e Wallace por sempre me receberem bem e me auxiliarem no que foi preciso.

Ao Laboratório Clínico do Instituto Sabin, e principalmente às médicas responsáveis: Dra. Sandra Soares Costa e Dra Janeth Vaz, por terem aceitado contribuir com a realização dos exames sanguíneos dessa pesquisa. Agradeço ainda à gentil Simone e Evanusia, que sempre tiveram paciência e atenção na realização do cadastro das pacientes.

Às minhas queridas pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, que contribuíram tanto nesse trabalho. Vocês são grandes guerreiras! Muito obrigada!

Aos meus alunos e hoje, cirurgiões-dentistas, Julien Rodrigues Pires e Meisson Daga, que me acompanharam em várias idas ao hospital e me ajudaram tanto enquanto eu realizava a coleta das pacientes. Torço muito para o sucesso de vocês!

Aos Professores do Disciplina de Periodontia Prof. Dr. Euloir Passanezi, Profa. Dra. Carla Damante, Profa. Dra Maria Lúcia Rubo e Prof. Dr. Sebastião Gregghi. Agradeço ao querido Prof. Dr. Waldyr Janson, que já se foi, porém deixou tantos ensinamentos de Odontologia e de vida pra mim. Tenho muito orgulho do que aprendi com todos vocês.

Agradeço a todos os Professores da FOB-USP de uma forma geral que contribuíram na minha formação.

Aos meus amigos de Bauru-SP. Conheci tantas pessoas especiais. Obrigada aos alunos da graduação e pós-graduação pelo tempo em conjunto vivido.

Agradeço às amigas Roberta Santos Domingues, Fabiola Pontes de Azevedo e Mônica Garcia Ribeiro. Os meses que morei em Bauru foram inesquecíveis ao lado de vocês!

Aos funcionários da FOB-USP: Ivânia Arruda, Edlaine Torrecilha, Cleide, Denise Maria, Cristina Carrara. A Universidade tem sorte de ter vocês, sempre dedicadas, atenciosas e carinhosas! Obrigada por me ajudarem tanto em cada detalhe quando precisei.

Ao meu chefe, Capitão Harley Cordeiro, por facilitar minha ida a Bauru nos momentos que precisei me ausentar do trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo Freire e ao Prof. Dr. Thomas Van Dyke – Instituto Forsyth – Cambridge-MA. Agradeço imensamente por aceitarem a parceria nesse trabalho. Não tenho palavras para dizer o quanto sou eternamente grata!

Ao atencioso Daniel Bonne, por me ajudar na edição da tese.

A todos meus familiares e a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na execução desse trabalho. Muito obrigada!

*“Mas se desejarmos fortemente o melhor,
principalmente, lutarmos pelo melhor...
O melhor vai se instalar em nossa vida.
Porque sou do tamanho daquilo que vejo,
e não do tamanho da minha altura.”*

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune caracterizada por hiperatividade imunológica crônica pela ação de autoanticorpos que afetam diversos órgãos. Embora o uso crônico de imunossupressores predisponha o paciente a infecções, poucas pesquisas avaliaram uma possível associação entre doença periodontal e LES. Os objetivos deste trabalho foram investigar, por meio de estudo caso-controle, a prevalência e a gravidade da doença periodontal em pacientes com LES, e identificar e quantificar as principais bactérias periodontais presentes no biofilme subgengival. Foram incluídas 60 mulheres em atendimento no Setor de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, de 20 a 65 anos de idade, sendo subdivididas em LES-A (ativo; n= 31) e LES-I (inativo; n=29). O grupo controle foi composto por 31 mulheres com os mesmos critérios de inclusão, porém sem doenças sistêmicas. As pacientes foram avaliadas quanto às medidas de profundidade de sondagem (P.S), perda de inserção clínica (PIC), índice de sangramento do sulco (ISS) e índice de placa (IPI) no exame inicial. Foram coletados biofilmes subgengivais dos quatro sítios mais profundos para identificação e quantificação de periodontopatógenos por meio de hibridação DNA-DNA *checkerboard*. Não houve diferenças estatisticamente entre os grupos relativamente aos parâmetros clínicos periodontais, exceto para o ISS, que foi menor no LES-A ($11,19\% \pm 14,62\%$) comparativamente ao grupo controle ($17,30\% \pm 14,88\%$), porém sem diferenças quando comparado com o grupo LES-I ($11,34\% \pm 11,59\%$). Houve baixa prevalência de bolsas periodontais, de $PIC \geq 4$ mm e de espécies de *Actinomyces* em todos os grupos. Verificou-se aumento na contagem de bactérias do complexo vermelho no grupo LES-I ($4,07 \times 10^5$; 95% CI: 0,16-0,79) em relação ao grupo controle ($2,50 \times 10^5$; 95% CI: 1,23-3,77), com diferenças estatisticamente significante apenas referente ao grupo LES-A ($p < 0,05$; Kruskal Wallis pós-teste Dunn; $0,45 \times 10^5$; 95% CI: 0,16-0,79). Os resultados desse estudo demonstraram que os parâmetros periodontais são semelhantes entre pacientes com LES e grupo controle. O grupo de LES-I apresentou maior tempo dessa doença; aumento da contagem de microorganismos (especialmente dos complexos vermelho e verde em amostras de biofilme subgengival) e pior condição periodontal.

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

ABSTRACT

Clinical and microbiological analysis of parameters related to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder characterized by chronic immunological hyperactivity resultant from the action of autoantibodies, affecting many organs. Although the use of immune suppressors may predispose infections, few studies have investigated the prevalence and severity of periodontal disease in SLE patients. The aim of this study is to investigate the prevalence and severity of periodontal disease in SLE patients and the sub gingival levels of different pathogens. A total of 60 women attending of Brasília University Hospital, aged 18-65 years, were invited to participate in the study. SLE patients were allocated in two subgroups according with disease activity: SLE-A (active disease; n= 31) and SLE-I (inactive disease; n= 29). A number of 31 systemically healthy women at the same age range composed control group. Patients were clinically examined according to probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), sulcular bleeding index (SBI) and plaque index (PLI) at baseline examination. Sub gingival biofilm samples were collected from the deepest four sites before periodontal treatment in order to identify and quantify the level of periodontopathogens by checkerboard DNA-DNA hybridization. No significant differences were found between groups in PD, CAL and PLI. Significant differences were observed in GBI between SLE-A ($11,19\% \pm 14,62\%$) compared to controls ($17,30\% \pm 14,88\%$), although with no differences when compared to SLE-I ($11,34\% \pm 11,59\%$). There was a low prevalence of PD and attachment loss ≥ 4 mm at all groups. A low prevalence of *Actinomyces* was observed at all groups, with an increase in red complex species at LES-I ($4,07 \times 10^5$; 95% CI: 0,16-0,79) compared to control ($2,50 \times 10^5$; 95% CI: 1,23-3,77), although with significant differences ($p < 0,05$; Kruskal Wallis post hoc Dunn) only when compared to SLE-A ($0,45 \times 10^5$; 95% CI: 0,16-0,79). These findings show no differences in the periodontal conditions of SLE compared to systemically healthy patients, except for a decrease in gingival bleeding index, especially at SLE-A. Reductions in microorganisms' count were observed at SLE-A, while an increase in bacterial count, especially at red and green complex, were observed at subgingival biofilm of SLE-I patients.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Periodontal disease. Bacteria.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Demonstração de parte do processo patogênico do LES. A teoria mais aceita descreve que fragmentos celulares durante o processo de apoptose são reconhecidos como corpos estranhos e um processo reacional patogênico se inicia com a produção de autoanticorpos. Consequentemente, algumas células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos) são estimuladas a produzirem enzimas proteolíticas, promovendo agressão tecidual.....	20
Figura 2	- Aumento da atividade proteolítica decorrente da deposição de imunocomplexos nos tecidos.....	31
Figura 3	- Desenho do estudo.....	44
Figura 4	- Demonstração da coleta da amostra subgengival para análise bacteriana.....	48
Figura 5	- Membranas utilizadas para análise microbiológica por meio de hibridação DNA-DNA <i>checkerboard</i>	50
Figura 6	- Fluxograma epidemiológico da população de estudo selecionada.....	55
Figura 7	- Prevalência (%) de sítios com bolsas periodontais <4 , ≥ 4 , ≥ 5 e ≥ 6 mm nos grupos C, LES-I e LES-A.....	57
Figura 8	- Prevalência (%) de sítios com perda de inserção (PIC) ≥ 4 , ≥ 5 e ≥ 6 mm nos grupos C, LES-I e LES-A.....	58
Figura 9	- Perfil das contagens médias ($\times 10^5$) de 40 espécies bacterianas em amostras de biofilme subgengival obtidas dos pacientes dos grupos LES-A, LES-I e C. As bactérias presentes em cada grupo foram agrupadas de acordo com os complexos microbianos descritos por Socransky et al. (1998). Os valores médios para cada espécie foram determinados de acordo com os grupos. * diferenças estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$; Kruskal-Wallis / Dunn). Linha em azul – LES-A; linha em vermelho – LES-I; linha em verde – C.	60
Figura 10	- Prevalência dos diferentes complexos microbianos (Socransky et al. 1998) nos grupos (A) LES-A, (B) LES-I e (C) C.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Características gerais da amostra	56
Tabela 2	- Parâmetros periodontais clínicos observados nos diferentes grupos (média ± desvio-padrão)	56
Tabela 3	- Prevalência de periodontite nos diferentes grupos, de acordo com os critérios de definição de casos CDC/AAP (Eke et al. 2012), de acordo com os grupos.	58
Tabela 4	- Prevalência de periodontite nos diferentes grupos, de acordo com os critérios de definição de casos CDC/AAP (Armitage, 1999), de acordo com os grupos.	59
Tabela 5	- Análise comparativa entre os grupos da contagem média ($\times 10^5$) de espécies bacterianas por meio de hibridação DNA-DNA <i>checkerboard</i> (Kruskal Wallis pós-teste Dunn).....	61
Tabela 6	- Prevalência dos diferentes complexos microbianos (Socransky et al. 1998) nos grupos LES-A, LES-I e C (Kruskal Wallis post hoc Dunn).	63

LISTA DE SIGLAS

LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LES-I	Lúpus eritematoso sistêmico inativo
LES-A	Lúpus eritematoso sistêmico ativo
C	grupo controle
Anti-Sm	autoanticorpo anti-Smith
Anti-dsDNA	anti-DNA de dupla hélice
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC/ACR-DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics of American College of Rheumatology Damage Index.</i>
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>A.a.</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>T.forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
<i>T.denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
LPS	lipopolissacarídeos
PCR	proteína C-reativa
VHS	velocidade de hemossedimentação
Anti-2GPI	antibeta-2-glicoproteína I
Anti-CL	anticardiolipina
IL-18	interleucina-18
IL-1 β	interleucina-1 β
HUB	Hospital Universitário de Brasília
AAP	<i>American Academy of Periodontology</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
JCE	junção cimento-esmalte
HAS	hipertensão arterial sistêmica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)	19
2.1.1	Diagnóstico do LES.....	21
2.1.2	Atividade da doença	22
2.1.3	Danos causados pela doença	23
2.1.4	Controle terapêutico e manutenção dos pacientes com LES.....	23
2.2	DOENÇA PERIODONTAL	25
2.2.1	Principais bactérias periodontopatogênicas e sua relação com o hospedeiro	27
2.2.2	Ação bacteriana e resposta do hospedeiro no processo de infecção periodontal	28
2.3	DEGRADAÇÃO TECIDUAL NO LES	30
2.4	DOENÇA PERIODONTAL E LES.....	31
3	PROPOSIÇÃO	35
4	MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO	41
4.1.1	Critérios de inclusão	41
4.1.2	Critérios de exclusão	42
4.2	LOCAL DO ESTUDO	42
4.3	DESENHO EXPERIMENTAL.....	43
4.4	ANAMNESE E EXAME CLÍNICO	44
4.5	EXAME CLÍNICO PERIODONTAL	45
4.5.1	Parâmetros periodontais clínicos.....	45
4.5.1.1	<i>Profundidade de sondagem (P.S)</i>	45
4.5.1.2	<i>Perda de inserção clínica (PIC)</i>	46
4.5.1.3	<i>Índice de sangramento do sulco (ISS)</i>	46
4.5.1.4	<i>Índice de placa (IPl)</i>	47

4.5.2	Classificação da doença periodontal	47
4.6	COLETA DAS AMOSTRAS DE BIOFILME SUBGENGIVAL.....	48
4.7	TRATAMENTO PERIODONTAL	49
4.8	IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS PERIODONTOPATOGÊNICAS.....	49
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
5	RESULTADOS.....	53
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÕES	73
	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES	89
	APÊNDICE A	91
	APÊNDICE B.....	93
	ANEXOS	101
	ANEXO A	103
	ANEXO B	104
	ANEXO C	105
	ANEXO D	106
	ANEXO E.....	109

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, cuja produção de autoanticorpos pode afetar qualquer área do corpo humano e apresentar uma variedade de manifestações clínicas (CROKER; KIMBERLY, 2005).

A doença periodontal é de etiologia multifatorial, envolvendo a ação de bactérias patogênicas e a resposta deficiente do hospedeiro ao desafio microbiano. Diferentes pesquisas demonstraram associação entre periodontite crônica e doenças autoimunes, incluindo diabetes mellitus e artrite reumatoide, no entanto, em relação ao LES poucos estudos investigaram a manifestação e o comprometimento periodontal (NOVO et al., 1999; KOBAYASHI et al. 2003; CALDERARO et al., 2016; SETE; FIGUEREDO; SZTAJNBOK, 2016).

Relatos de casos sugeriram maior gravidade de periodontite em pacientes com LES (VOGEL, 1981; JAWORSKI et al., 1985; NAGLER et al. 1999). A prevalência de periodontite descrita é variável, a depender dos critérios da amostra estudada e dos conceitos classificatórios de doença periodontal. Esta possui média prevalente de 60 a 93,8% dos casos com LES (RHODUS et al. 1990; NOVO et al. 1999; KOBAYASHI et al. 2003; KOBAYASHI et al. 2007; FABBRI et al. 2014). Os achados dos estudos são controversos em relação à gravidade de doença, cujas condições periodontais são semelhantes (KOBAYASHI et al. 2003, 2007), piores (FERNANDES et al. 2007); ou melhores (MUTLU et al. 1993) em pacientes com LES em comparação com o grupo controle.

Sabe-se que a doença periodontal, além de ser uma das principais causas de perda dentária, também contribui para uma repercussão inflamatória sistêmica, envolvendo o estímulo de vários mediadores químicos que potencializam a manifestação de doenças no organismo (BIRKEDAL-HANSEN, 1993). A compreensão desses fatores é relevante, pois o paciente com LES pode estar mais susceptível à infecção periodontal, uma vez que são indivíduos imunossuprimidos, e/ou ainda ter a doença autoimune como fator negativo na condição periodontal.

Pacientes diagnosticados com LES apresentam maior suscetibilidade às infecções, as quais podem estar relacionadas à própria atividade da doença e/ou ao uso prolongado de imunossupressores para o controle e manutenção. As infecções são motivos de alerta e de

necessidade de atuação rápida pela equipe médica, com o intuito de evitar uma das maiores causas de morbidade e mortalidade (CHATHAM; KIMBERLY, 2001). Dessa forma, é importante avaliar outros fatores de risco que possam comprometer o quadro sistêmico do paciente com LES, possibilitando outras intervenções clínicas para maior sucesso no tratamento, melhor qualidade de vida e aumento das taxas de sobrevida (TSAO; GROSSMAN, 2001).

Com a hipótese de que pacientes com LES sejam mais susceptíveis a infecções periodontais — conforme o exposto acima — este trabalho buscou avaliar, por meio de estudo caso-controle, a condição periodontal de pacientes diagnosticadas com LES sem o envolvimento de outras doenças sistêmicas, assim como a identificação e quantificação de bactérias periodontopatogênicas do biofilme subgengival desses indivíduos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O LES é uma doença autoimune caracterizada por hiperatividade imunológica crônica decorrente da ação de autoanticorpos, que pode acometer diversos órgãos e envolve anormalidades na resposta imunológica inata ou adaptativa (CROKER; KIMBERLY, 2005). É uma doença mais incidente em mulheres com idade entre 30 e 35 anos, numa proporção de nove a dez mulheres para um homem (KRISHNAN; CHOWDHURY; TSOKOS, 2006).

Normalmente, o LES evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões (CROKER; KIMBERLY, 2005; TSAO; GROSSMAN, 2001). De etiologia pouco compreendida, o desenvolvimento da doença pode estar ligado à predisposição genética e a fatores ambientais (GUALTIEROTTI et al., 2010). Uma das principais concepções da patogênese do LES é baseada na produção de autoanticorpos por meio da falha do mecanismo de apoptose celular. Essa teoria explica que fragmentos celulares ao serem fagocitados durante fase apoptótica da célula são apresentados posteriormente aos linfócitos T e B; e podem induzir o sistema imunológico a reconhecer algumas proteínas do próprio ser humano como um corpo estranho (autoantígenos), dando início à produção de autoanticorpos (MUNOZ et al., 2008). De acordo com Croker e Kimberly (2005), os principais autoanticorpos reativos produzidos no LES são os que afetam diretamente os componentes da cromatina: DNA, cromossomo e histonas (principais proteínas que compõe o nucleossomo e possuem papel importante na regulação dos genes). São conhecidos como autoanticorpos anti-DNA de dupla hélice. (anti-dsDNA). Dessa forma, podem afetar qualquer órgão do hospedeiro (CROKER; KIMBERLY, 2005). Há também o anti-Smith (anti-Sm), que tem alta especificidade para essa doença. A Figura 1 exemplifica a teoria proposta na patogênese de autoanticorpos no LES.

Figura 1. Demonstração de parte do processo patogênico do LES. A teoria mais aceita descreve que fragmentos celulares durante falha no mecanismo de apoptose são reconhecidos como corpos estranhos e um processo reacional patogênico se inicia com a produção de autoanticorpos. Consequentemente, algumas células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos) são estimuladas a produzirem enzimas proteolíticas, promovendo agressão tecidual.

Os requisitos para a ativação e a resposta de células B anômalas — a fonte de autoanticorpos — parecem ser semelhantes às células B normais maduras. O encontro com autoantígeno cognato na presença de células T auxiliares induz a ativação. Células efectoras B liberam autoanticorpos na circulação, onde formam complexos imunes na presença de ligantes. Apesar dos mecanismos normais (tais como o sistema de complemento), complexos imunes em excesso acumulam-se nos pequenos vasos de órgãos como o rim, onde eles se tornam patogênicos em uma exacerbada resposta inflamatória. Imunocomplexos acumulados induzem ainda mais a inflamação local, ativação do sistema complemento e/ou a ligação dos receptores Fc, que leva a degranulação (liberação do conteúdo de grânulos) de mastócitos e à infiltração de neutrófilos e macrófagos. Os grânulos no citoplasma celular contêm vários mediadores químicos (histamina e enzimas, como a peroxidase de eosinófilos, ribonucleases, desoxirribonucleases, lipase, plasminogênio, e a proteína básica maior). Estes mediadores liberados na fase de degranulação são tóxicos para os tecidos do hospedeiro e também contra antígenos na presença de infecções, aumentando o potencial de inflamação (TSAO; GROSSMAN, 2001).

2.1.1 Diagnóstico do LES

O LES pode afetar e se manifestar por diferentes padrões clínicos, tais como: glomerulonefrite, dermatite, vasculite, artrite, entre outros (TSAO; GROSSMAN, 2001). Os critérios classificatórios de diagnóstico do LES seguem os 11 itens do *American College of Rheumatology*, conforme demonstra o anexo A (TAN; COHEN; FRIEN, 1982; HOCHBERG, 1997). São eles: eritema ou *rash* malar (área avermelhada que afeta as bochechas e o nariz, que lembram a forma das asas de uma borboleta), erupção discoide (lesões descamativas em forma de disco), fotossensibilidade, presença de úlceras orais, artrite (inflamação nas articulações), serosite (inflamação de uma membrana serosa, podendo ser expressa como uma pleurite e/ou derrame pleural, pericardite e/ou derrame pericárdio, peritonite e/ou ascite), distúrbio renal, distúrbio neurológico, distúrbio hematológico, distúrbio imunológico e presença de anticorpo antinuclear.

O diagnóstico de LES é geralmente baseado no julgamento clínico, após exclusão de diagnósticos alternativos. Na ausência de critérios de diagnóstico do LES, outros são frequentemente utilizados por médicos para orientação e identificação de algumas das características clínicas importantes. Resultados sorológicos são relevantes para sugerir o diagnóstico, por meio da positividade de anti-dsDNA e de anti-Smith, altamente associados à doença. O sistema de classificação do diagnóstico do LES propostos pelo *American College of Rheumatology* (e suas atualizações) contribui para a padronização dos estudos epidemiológicos (TAN; COHEN; FRIEN, 1982; HOCHBERG, 1997). Foi desenvolvido como um meio de categorizar os pacientes para fins de estudo e pode-se dizer que uma pessoa possui LES se estiver presente um conjunto de 4 ou mais dos 11 itens propostos pelo *American College of Rheumatology*, em série ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação clínica (TAN; COHEN; FRIEN, 1982). Essa classificação é utilizada para melhor padronização de estudos populacionais, o que contribui no delineamento do perfil dos pacientes.

2.1.2 Atividade da doença

Segundo Decker (1982), é importante estabelecer a diferença entre atividade e gravidade do LES. A primeira está relacionada a uma alteração em um período tempo. A segunda é o manifesto de uma lista de anormalidades (danos) que tiveram início no passado e, mesmo sem estar em atividade da doença, continua a ser manifestar de uma forma permanente para os pacientes.

Dentre os parâmetros para verificar se a doença está ativa no paciente, o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), conforme anexo B, é o índice mais utilizado na prática médica, por ser o mais sensível às modificações da atividade da doença e por ser de fácil aplicabilidade (BOMBARDIER et al., 1992). As intercorrências que preenchem os critérios do SLEDAI são: convulsão, psicose, síndrome orgânica cerebral, distúrbios visuais, distúrbios dos pares cranianos, cefaleia lúpica, acidente vâsculo-cerebral, vasculite, artrite, miosite, cilindrúria, hematúria, proteinúria, piúria, novo *rash* cutâneo, alopecia, úlceras em mucosas, pleurite, pericardite, complemento baixo, anti-dsDNA reagente, febre, trombocitopenia e leucopenia. Cada condição apresenta uma pontuação. Após análise clínica médica e dos exames atuais, o paciente recebe uma determinada pontuação que pode variar de 0 a 105 (BOMBARDIER et al., 1992). Pacientes com $SLEDAI \leq 2$ são considerados sem atividade da doença, conforme Kakati, Doley e Sarma (2003).

Mirzayan, Schmidt e Witte (2000) realizaram estudo para verificar o número de ocorrências de pacientes com LES que entravam em atividade em um período de 2 anos de acompanhamento. Foram incluídos 120 participantes que estavam com a doença em remissão ou estável. O SLEDAI foi utilizado como critério de análise e reavaliado com intervalo de 3 meses. Os autores verificaram que no primeiro ano de acompanhamento, 65,5% dos 120 participantes entraram em atividade da doença. Os valores para o SLEDAI variaram de 3 a 14 pontos e em 88% dos casos houve a necessidade de aumentar a dose de prednisona ou adicionar outro agente imunossupressor. De acordo com os autores, os principais fatores associados à ativação foram: anemia, leucopenia e a presença de anti-dsDNA reagente.

2.1.3 Danos causados pela doença

Por ser uma doença crônica caracterizada por amplo espectro de manifestações clínicas, torna-se imprescindível a existência de uma medida clínica prognóstica na evolução da doença (GLADMAN et al. 1996). Nesse sentido, a análise periódica das injúrias irreversíveis decorrentes do LES pode ser avaliada por instrumento validado, por meio dos critérios propostos pelo SLICC/ACR-DI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics of American College of Rheumatology Damage Index*). Este índice tem valor prognóstico e define os danos permanentes provocados pelo LES, pelas medidas terapêuticas e/ou comorbidades associadas (GLADMAN et al. 1996). O dano permanente é considerado como alteração presente por, no mínimo, seis meses. Os órgãos e sistemas são avaliados por escores, conforme anexo C.

2.1.4 Controle terapêutico e manutenção dos pacientes com LES

O controle das manifestações clínicas baseia-se principalmente na administração de imunossuppressores, visando atenuar a resposta do sistema imune e prevenindo complicações futuras (TSAO; GROSSMAN, 2001). Há diversas medicações que visam atenuar a inflamação, que são prescritas baseadas na forma de expressão clínica da doença, conforme melhor indicação do médico reumatologista (CARREÑO et al., 2002).

Os corticosteroides (glicocorticoides ou corticoides) foram uma das medicações mais recomendadas aos pacientes com LES (RUIZ-IRASTORZA; DANZA; KHAMASHTA, 2012), pois promovem inibição da resposta imunológica mediada por linfócitos e suprimem a função celular dos monócitos, neutrófilos polimorfonucleares e de células endoteliais, sendo consideradas entre as mais potentes drogas anti-inflamatórias (CHATHAM; KIMBERLY, 2001). Agem principalmente em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (via ciclooxigenase – COX) e são drogas que mimetizam os efeitos do hormônio cortisol. A principal ação sobre o processo inflamatório é inibir a enzima fosfolipase A2. Na via bioquímica da síntese de eicosanoides, ela está um nível acima das vias COX-1, COX-2 e lipooxigenases (LOX). A inibição da fosfolipase A2 mediada pelos corticosteroides diminui a concentração do ácido araquidônico para ser processado pelas COXs e LOXs e, assim, ao mesmo tempo, inibe ambas as vias (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A imunossupressão causada pela corticoterapia é um efeito desejável nos casos das doenças autoimunes, mas pode também ser um fator negativo, já que facilita a ocorrência de infecções (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). É preciso saber balancear bem os riscos com os benefícios. O potencial de infecção surge naqueles indivíduos que tomam o equivalente a 10 mg por dia ou mais de prednisona por vários dias. O risco torna-se elevado com doses acima de 40 mg por dia. Pacientes com LES possuem maior predisposição ao desenvolvimento de infecções, tanto pela disfunção imunológica da doença quanto pelo tratamento com drogas imunossupressoras, frente ao uso contínuo desses medicamentos (PRYOR; BOLOGNA; KAHL, 1996). Dessa forma, requerem consultas periódicas e em casos de infecções, devem ter atuação rápida a fim de evitar maiores complicações como um quadro clínico de sepse (STAPLES et al., 1974; CHEN et al., 2004), que é considerada a maior causa de morbidade e uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes (SCIASCIA et al., 2012; SOUZA; SANTO; SATO, 2012; TELLES et al., 2013).

Conforme Brunton, Chabner e Knollmann (2012), podem ser citados alguns efeitos sobre a função imunológica e processos inflamatórios dos corticosteroides:

- Interferem na circulação das células imunes, produzindo uma redução drástica no número de linfócitos periféricos, especialmente das células T; produzem também granulocitose, mas inibem o acúmulo de neutrófilos no local da inflamação.
 - Promovem apoptose das células linfoides.
 - Inibem a síntese linfocitária de uma variedade de citocinas.
 - Modulam direta e indiretamente a função das células B.
 - Inibem a resposta proliferativa dos monócitos ao fator de estimulação de colônias, sua diferenciação em macrófagos e também inibem suas funções fagocítica e citotóxica.
 - Inibem o movimento celular e de fluidos a partir do compartimento intravascular, impedindo a resposta inflamatória local.
 - Inibem a ação da histamina, a síntese de prostaglandinas e a ação dos ativadores do plasminogênio.
-

- Promovem um catabolismo e bloqueiam a entrada de glicose para os tecidos, aumentando a quebra proteica e uma menor síntese de proteínas na musculatura, na pele, no osso, no tecido conjuntivo, na gordura e nos tecidos linfoides.

Ao mesmo tempo em que são medicamentos extremamente úteis em uma variedade de doenças graves, os corticosteroides apresentam, principalmente se usados em longo prazo, uma lista de efeitos colaterais indesejáveis, como síndrome metabólica, aumento da mortalidade cardiovascular, maior risco ao desenvolvimento de catarata e de osteoporose (CHATHAM; KIMBERLY, 2001; BULTINK; LEMS, 2015). Por esses motivos, têm sido cada vez menos usados em pacientes com LES. A atual conduta médica é direcionada a outro imunossupressor com menos efeitos colaterais (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012), como a azatioprina, metotrexate e outros. No entanto, também podem ocorrer efeitos adversos, uma vez que não são medicamentos alvo-específicos. Em casos graves, é empregado o procedimento chamado pulsoterapia, usada em vasculites severas, em tratamento de doenças autoimunes graves e descompensadas (AMISSAH-ARTHUR; GORDON, 2010).

Independente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos (difosfato de cloroquina: 4 mg/kg/dia ou sulfato de hidroxicloroquina: 6 mg/kg/dia) é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar o uso de corticosteroide em todos os pacientes com LES. Melhora do perfil lipídico e uma redução do risco de trombose são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos (SATO et al., 2002).

2.2 DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal ou periodontite é definida como uma doença inflamatória infecciosa que afeta os tecidos de suporte dos dentes, causada pelo acúmulo de placa dentobacteriana associada a grupos de microorganismos específicos, resultando em uma destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar, com formação de bolsa periodontal, recessão ou ambas (AAP - AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000). Embora a periodontite crônica seja a forma mais comum dentre as doenças do periodonto em adultos acima de 40 anos, essa doença pode se manifestar em qualquer idade (TAWSE-SMITH, 2007). Normalmente, a periodontite se manifesta com destruição de forma

lenta a moderada, no entanto, período com rápida progressão/ perda óssea pode existir (AAP, 2000).

A característica clínica que distingue a periodontite da gengivite é a presença de perda de inserção clinicamente detectável. A doença periodontal é acompanhada pela formação de bolsa periodontal (sulco gengival patologicamente aprofundado) e mudanças na densidade e altura do osso alveolar subjacente. Em alguns casos, a recessão da gengiva marginal pode acompanhar a perda de inserção, o que pode mascarar a progressão da doença se as medidas de profundidade da bolsa forem realizadas sem a verificação dos níveis de inserção clínica (CARRANZA et al., 2007).

A bolsa periodontal é uma das características mais importantes da infecção periodontal. Todos os tipos de periodontite, seja na forma crônica, agressiva, localizada ou generalizada, têm em comum as características histopatológicas, tais como alterações teciduais no epitélio do sulco e epitélio juncional, mecanismos de destruição tecidual e de cicatrização. Eles diferem, entretanto, na sua etiologia, história natural, progressão e resposta à terapia (CARRANZA et al., 2007). A periodontite crônica pode ser classificada em leve, moderada e severa (AAP, 2000; ARMITAGE, 1999).

Dentre os sinais clínicos são incluídos: aprofundamento de sulco gengival verificado durante sondagem clínica; sangramento gengival e/ou supuração; mobilidade dentária e perda óssea verificada radiograficamente (CARRANZA et al., 2007).

A patogênese da destruição tecidual periodontal envolve uma sequência de ativação de diferentes componentes da resposta imune e inflamatória do hospedeiro, cujo intuito inicial é promover a defesa tecidual contra a agregação bacteriana, refletindo um mecanismo essencial de proteção. No entanto, essa ação também contribui como um fator para a destruição tecidual local (BASCONES-MARTÍNEZ; FIGUERO-RUIZ, 2004; BASCONES-MARTÍNEZ et al., 2009).

A manifestação da doença depende da interação entre condições ambientais, agentes microbiológicos e fatores relacionados com mecanismos de defesa do hospedeiro (GESSER; PERES; MARCENES, 2001). Além disso, fatores genéticos específicos e algumas doenças sistêmicas imunossupressoras contribuem para maior susceptibilidade à doença periodontal (BIRKEDAL-HANSEN, 1993). A presença de bactérias periodontopatogênicas é necessária, mas não é uma condição suficiente para o desenvolvimento da doença, devendo estar

associada a outros fatores do hospedeiro (BASCONES-MARTÍNEZ; FIGUERO-RUIZ, 2004; KORNMAN; PAGE; TONETTI, 1997).

2.2.1 Principais bactérias periodontopatogênicas

De acordo com Laugisch et al. (2012), as principais bactérias atualmente estudadas, relacionadas com a infecção periodontal são: *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) e *Treponema denticola* (*T. denticola*).

A maioria dessas bactérias pode promover a destruição tecidual de duas formas: diretamente, por meio da invasão dos tecidos e produção de substâncias nocivas, como de lipopolissacarídeos (LPS), enzimas proteolíticas denominadas *gingipains* e outros fatores tóxicos, que induzem a morte celular e necrose tecidual; e indiretamente, pela ativação de células inflamatórias que podem produzir mediadores inflamatórios diversos (GENCO, 1992; BASCONES; GONZÁLEZ-MOLES, 2003).

É importante mencionar ainda que há bactérias periodontopatogênicas com elevada capacidade de inibir a ação de células fagocitárias, o que contribui para a virulência bacteriana e progressão da doença (WILLIAMS, 2004) por meio da produção de LPS, considerado como um fator de virulência presente na membrana externa da bactérias Gram-negativas. Os LPS são um dos principais ativadores do sistema complemento, composto por proteínas participantes na resposta inflamatória (BASCONES; GONZÁLEZ-MOLES, 2003). Diversos estudos enfatizam a importância da participação desse sistema na doença periodontal e sua relação protetora contra bactérias periodontopatogênicas (GENCO, 1992), em que a ativação varia conforme a gravidade da inflamação periodontal (EBERSOLE, 2003). Contudo, após ação presente de LPS, as bactérias produzem proteases que degradam determinados componentes do sistema complemento, como C3, C4 e C5, impedindo a opsonização e ação anti-bacteriana (SCHIFFERLE et al., 1993).

Quando os LPS entram na corrente sanguínea, promovem elevada indução de resposta inflamatória (PUSSINEN et al. 2007). Um choque séptico apresenta uma sequência similar à observada na infecção periodontal: exposição ao LPS e ativação de resposta inflamatória sistêmica com ativação de mediadores e citocinas inflamatórias (HAYASHI; MASAKA; ISHIKAWA, 1999).

2.2.2 Ação bacteriana e resposta do hospedeiro no processo de infecção periodontal

Nos casos de resistência do hospedeiro comprometida, algumas bactérias com potencial patogênico conseguem penetrar no epitélio gengival e no tecido conjuntivo subepitelial. Esses microorganismos produzem também outros fatores de virulência (leucotóxicas e diferentes enzimas proteolíticas), que inibem, inicialmente, a quimiotaxia de fagócitos, principalmente de neutrófilos polimorfonucleares. Com o tempo, caso haja condições de normalidade do organismo, o sistema imunológico ativado passa a reconhecer e eliminar as bactérias invasoras (WOLF; RATEITSCHACK, 2006).

Considerada como uma infecção oportunista, a infecção periodontal acomete indivíduos que apresentam, em geral, algum tipo de sistema de defesa comprometido. Em algumas situações, como queda imunológica e o surgimento de fatores de risco e de imunossupressão, pode ocorrer a multiplicação seletiva das bactérias, gerando lesões teciduais. Portanto, os fatores ambientais e de risco são responsáveis pelo surgimento, progressão, gravidade e quadro clínico da infecção periodontal (WOLF; RATEITSCHACK, 2006).

Em um mecanismo normal de resposta inflamatória, inicialmente se tem a ação de uma resposta inespecífica, com atuação de fagócitos e diversas moléculas efetoras. Esse mecanismo de defesa se caracteriza pelo potencial e rapidez com que é ativado na destruição de microorganismos e de inflamação aguda. As substâncias mediadoras, principalmente as pró-inflamatórias (prostaglandinas) intensificam a reação defensora (WOLF; RATEITSCHACK, 2006).

Em segundo momento, aparece a imunidade específica, responsável pela resposta precisa no sistema de defesa. É constituída por linfócitos B e T e macrófagos (células apresentadoras de antígenos), assim como diversas imunoglobulinas. Requer um certo tempo para ocorrer, já que a imunidade específica dispõe de memória (imunização). Os linfócitos T citotóxicos eliminam as células estranhas e as defeituosas no organismo. Os linfócitos T auxiliares são responsáveis pela secreção de citocinas que contribuem na cascata de reação imunológica. Já os linfócitos B ou plasmócitos, que produzem imunoglobulinas, irão promover ligação a antígenos, neutralização de toxinas e realizar complexos antígenos-anticorpo (WOLF; RATEITSCHACK, 2006). Durante todo o processo de combate aos antígenos, ocorre como resultado a destruição tecidual, cuja parte é proporcionada por

produtos tóxicos bacterianos e parte pelas enzimas responsáveis pelo remodelamento do tecido afetado (colagenases e gelatinases), que são estimuladas e produzidas pelas células inflamatórias após agressão tecidual (SORSA; TJADERHANE; SALO, 2004).

De acordo com Ram, Sherer e Shoenfeld (2006), o aumento da expressão e secreção de colagenases é ativada principalmente pelos linfócitos e monócitos e são reguladas por citocinas, quimiocinas, eucanoides (moléculas derivadas dos ácidos graxos) e peptidoglicanos (estrutura que confere rigidez à parede celular das bactérias). Por meio da ação proteolítica, cuja função é promover o remodelamento no tecido conjuntivo e degradação da matriz extracelular, as colagenases podem ocorrer em diversas situações fisiológicas no processo de reparo (SORSA; TJADERHANE; SALO, 2004; CHANG et al., 2008; GOETZL; BANDA; LEPPERT, 1996).

Os patógenos periodontais são capazes de promover dano tecidual e induzirem células de defesa do hospedeiro a aumentarem a produção de colagenases. Esse é um dos principais mecanismos de destruição tecidual na doença periodontal (BIYIKOGLU et al., 2009). A sequela clínica da destruição do colágeno é a perda de inserção e formação da bolsa periodontal (RYAN; GOLUB, 2000).

No periodonto, a enzima mais destrutiva está presente de forma abundante no fluido gengival e nos tecidos periodontais envolvidos na doença (INGMAN et al., 1996; LEPPILAHTI et al., 2011), em que há redução considerável após raspagem e alisamento radicular (HERNÁNDEZ et al., 2010; TUTER et al., 2005). Neutrófilos polimorfonucleares são as principais células produtoras de colagenases. Fibroblastos gengivais, células endoteliais, células epiteliais e odontoblastos também podem produzir essa enzima (HANEMAAIJER et al. 1997; WAHLGREN et al., 2001; TERVAHARTIALA et al., 2000; FULLER et al., 1995).

De acordo com Yakob et al. (2012), a presença das bactérias *T. denticola* e *T. forsythia* está diretamente relacionada com o aumento da expressão de colagenases no fluido gengival quando comparado a amostras com ausência dessas bactérias, cuja expressão foi bem reduzida. Zhou, Zhang e Chao (2012) verificaram ainda que a *P. gingivalis* induz a maior expressão de enzimas proteolíticas por monócitos.

Teles et al. (2010) realizaram estudo comparativo entre pacientes com doença periodontal e pacientes com periodonto saudável para análise de bactérias

periodontopatogênicas em relação a marcadores inflamatórios e de destruição tecidual. O aumento destrutivo estava relacionado às bactérias mais patogênicas. A presença de patógenos no biofilme subgengival induz um aumento na produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que está bastante associado na progressão da infecção periodontal e de perda óssea alveolar (GRAVES; COCHRAN, 2003).

Silva et al. (2008) verificaram que dentre os patógenos estudados (*A.a.*, *P. gingivalis* e *T. forsythia*), a *P. gingivalis* apresentou elevado número nas amostras tanto no sítio ativo quando inativo de doença periodontal, quando comparado aos outros patógenos. WANG et al. (2010) verificaram que a *P. gingivalis* pode inibir a função de osteoblastos, contribuindo para a alteração na homeostase do osso alveolar, favorecendo o mecanismo de reabsorção óssea. A diminuição das collagenases pode estar relacionada pela baixa expressão de seus inibidores ou pelo uso de algumas medicações, como os glicocorticoides (CHAKRABORTI et al., 2003; RICHARDSON; DODGE, 2003; PAYNE et al., 2011).

2.3 DEGRADAÇÃO TECIDUAL NO LES

Estudos sobre a análise de degradação tecidual no LES demonstram que, em geral, a ação de enzimas proteolíticas (como as collagenases) em pacientes com LES indicam uma possível associação em relação ao dano e atividade da doença (RIBBENS et al., 2002; CHANG et al. 2008). O aumento de collagenases nos pacientes com LES pode estar relacionado à deposição de imunocomplexos (não solúveis) formados por autoanticorpos que se aglomeram nos tecidos (principalmente nos rins) e potencializam o quadro inflamatório, conforme exemplificado figura 2.

Figura 2. Aumento da atividade proteolítica decorrente da deposição de imunocomplexos nos tecidos.

Alguns autores, no entanto, não encontraram relação entre os níveis de colagenases e a atividade da doença (ROBAK et al., 2006). Contudo, a escala de análise de atividade da doença foi realizada pelo índice SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) e com critérios de atividade de doença estabelecidos pelos próprios autores, dificultando a comparação com resultados encontrados por outras pesquisas. Rhen e Cidlowski (2005) alertam que o uso contínuo de glicocorticoide pode inibir as colagenases, porém influencia negativamente na reparação tecidual quando necessária (RHEN; CIDLOWSKI, 2005).

2.4 DOENÇA PERIODONTAL E LES

Há poucos estudos que analisaram a doença periodontal em pacientes com LES e alguns achados são controversos (PESSOA; GALVÃO; SANTOS-NETO, 2011; CALDERARO et al., 2016; SETE; FIGUEREDO; SZTAJNBOK, 2016). As manifestações orofaciais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes são problemas comuns, mas pouco abordados pelo reumatologista em sua prática clínica diária (ABRÃO et al., 2016).

Em relação à frequência de doença periodontal em pacientes com LES, o menor percentual foi encontrado em 60% da amostra avaliada composta por 30 pacientes (NOVO et al. 1999), seguido por 64,8% em 71 pacientes (KOBAYASHI et al, 2007), 70% em 60 pacientes (KOBAYASHI et al., 2003), 89% em 55 pacientes (FABBRI et al, 2014) e em maior prevalência de 93,8%, porém com 16 pacientes (RHODUS; JOHNSON, 1990). Não foram relatados nesses estudos a frequência da doença periodontal na população geral, exceto no estudo de Kobayashi et al. (2003), que relataram ser de 30-40%.

Em uma análise comparativa realizada por Mutlu et al. (1993), os autores verificaram que as medidas de profundidade das bolsas periodontais foram maiores nos pacientes sadios (n=25) quando comparados aos pacientes com LES (n=27).

Um estudo caso-controle de Meyer et al (2000), os resultados encontrados em relação ao índice de placa (IPI), índice de sangramento à sondagem (ISS) e perda óssea alveolar foram semelhantes entre os pacientes com LES (n=46) comparado ao grupo controle (n=50).

Kobayashi et al. (2003) realizaram estudo entre pacientes com LES+doença periodontal (n=42) e grupo controle com pacientes tendo apenas doença periodontal (n=42). Foram avaliados os parâmetros periodontal em relação à P.S, PIC, percentual do ISS, IPI e de perda óssea alveolar. Foi verificado que a P.S, PIC e a perda óssea alveolar foram menores nos pacientes com LES. Em relação ao IPI e ISS foram semelhantes entre ambos os grupos.

Kobayashi et al. (2007) observaram ainda em uma população japonesa com LES, que os pacientes avaliados possuíam alguns polimorfismos genéticos para receptores de células inflamatórias. Os autores citaram que essas alterações poderiam estar associadas à maior susceptibilidade de desenvolver doença periodontal em pacientes com LES quando comparado a pacientes sem LES. Os autores verificaram ainda os parâmetros P.S, PIC, ISS, IPI e perda óssea alveolar. Foram encontrados menores valores de P.S, PIC, ISS e perda óssea alveolar no grupo de LES e doença periodontal (n=46) quando comparado ao grupo composto apenas por doença periodontal (n=48). O IPI foi semelhante entre ambos.

Souza et al. (2006) encontraram menor percentual de sítios com P.S $\geq$ 3mm em pacientes com LES juvenil (n=16). Em relação ao IPI, ISS e sítios com PIC $\geq$ 2mm, os resultados foram semelhantes em relação ao grupo controle (n=14). Os autores verificaram, no entanto, que o IPI e ISS foram maiores no grupo de LES juvenil ativo quando comparado ao grupo de LES juvenil inativo.

Miceli et al. (2006) também encontraram menores valores de P.S no grupo de pacientes com LES juvenil (n=17) quando comparado ao grupo controle (n=14), sendo verificado menor percentual de sítios com PS $\geq$ 4mm no grupo lúpico.

Fernandes et al. (2007) realizou estudo de caso-controle em 48 pacientes com LES juvenil e 48 pacientes no grupo controle para avaliar o IPI e ISS. Os autores encontraram maiores valores em ambos os critérios no grupo de pacientes com LES juvenil e uma correlação positiva entre a dose acumulada de prednisona e o IP/ ISS.

Figueredo et al. (2008) realizou estudo comparativo para análise da expressão de interleucina-18 (IL-18), interleucina-1 β (IL-1 β) e dosagem de elastase no fluido gengival de sítios gengivais inflamados entre jovens com LES e grupo controle (sistemicamente saudáveis). Os autores verificaram que o grupo de pacientes com LES apresentou valores reduzidos de IL-18 e IL-1 β quando comparado ao grupo controle. No entanto, os níveis de elastase (uma enzima que promove degradação tecidual) no fluido gengival encontravam-se elevados, indicando um maior risco de comprometimento periodontal quando comparado ao grupo controle.

Umbelino et al. (2010) avaliaram 155 indivíduos com LES e encontraram maior frequência de ISS e de bolsas periodontais em comparação com dados epidemiológicos da população geral.

Sales et al. (2010) avaliaram apenas 6 pacientes com LES e doença periodontal em relação ao IPI, ISS, P.S, SLEDAI e níveis de proteína c-reativa (PCR) antes e após tratamento periodontal. Foi verificado uma melhora nos parâmetros periodontais sem mudança em relação ao SLEDAI.

Fabbri et al. (2014) realizaram estudo em relação à influência do tratamento periodontal. Foram selecionados 49 pacientes com LES e doença periodontal. Dentre esses, 32 receberam tratamento odontológico. Foram relatados melhora nos parâmetros periodontais (P.S, PIC, ISS), assim como em relação ao SLEDAI, PCR e VHS no grupo tratado.

Al-Mutairi et al. (2015) verificaram parâmetros clínicos periodontais em pacientes com LES (n=25) comparado a indivíduos sistemicamente saudáveis (n=50). Embora o grupo de LES tenha apresentado parâmetros de destruição periodontal (PIC, ISS, IPI, percentual de

bolsas periodontais > 5mm e perda dentária) maiores que o grupo de pacientes saudáveis sistemicamente, não foi estatisticamente significativa.

Wang et al. (2015) realizaram análise entre bactérias periodontais e outros fatores associados à doença periodontal em pacientes com LES ativo (n=30), LES inativo (n=23) e grupo controle. Os autores verificaram que a prevalência de doença periodontal foi maior nos grupos de LES ativo e inativo quando comparado ao grupo controle. No entanto, não foram encontradas diferenças em relação ao número de bactérias periodontopatogênicas. Em relação à produção de autoanticorpos anti-beta-2-glicoproteína I (anti-b2GPI) e anticardiolipina (anti-CL), foi verificado um aumento no grupo de pacientes com doença periodontal e LES, sendo demonstrada a associação entre ambas doenças. Esse fator é importante, pois o tratamento periodontal nesses pacientes pode reduzir os patógenos, evitando ao longo do tempo complicações sistêmicas ao paciente com LES.

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Realizar estudo caso-controle para investigar a condição clínica e microbiológica periodontal de mulheres diagnosticadas com LES; e analisar se esses fatores são piores nessas pacientes quando comparado a mulheres sem doenças sistêmicas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP (FOB-USP) n. 111.718 (ANEXO D) e teve anuência da Diretoria do Hospital Universitário de Brasília (HUB). As pacientes foram informadas verbalmente e por escrito quanto aos objetivos do estudo, bem como quanto aos riscos e benefícios esperados com o mesmo. A coleta de dados foi realizada após consentimento livre e esclarecido, por escrito (APÊNDICE A), sendo protocolada por meio de documento específico.

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres diagnosticadas com LES (que estavam em acompanhamento no Setor de Reumatologia do HUB) de acordo com os critérios definidos pelo *American College of Rheumatology* e sua atualização de 1997 (TAN; COHEN; FRIEN, 1982; HOCHBERG, 1997), na faixa etária de 20 a 65 anos para constituição dos grupos experimentais (BIYIKOĞLU et al., 2009; CROSSLIN; WIGINTON, 2011; TAN et al., 2012). O grupo controle foi composto por 31 mulheres da mesma faixa etária que os grupos de estudo, sistemicamente saudáveis, cujo atendimento foi realizado na clínica de Periodontia do HUB. Todas as pacientes, quando atendendo aos critérios de inclusão/exclusão, foram consecutivamente convidadas a participar do estudo, respeitando-se as características de idade dos grupos experimentais, possibilitando assim o pareamento entre os grupos.

4.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão, para os grupos experimentais e controle, foram:

- Diabetes mellitus;
- Gestantes ou usuárias de anticoncepcional oral (IMADA et al., 1997; MARBAIX et al., 1992);
- Tabagistas;
- Presença de outras doenças autoimunes (ex.: síndrome de Sjögren, Artrite reumatoide, esclerodermia, líquen plano, outras);
- Presença de aparelho ortodôntico fixo;
- Uso de antibióticos nos seis meses precedentes à coleta dos dados;
- Tratamento periodontal cirúrgico ou não cirúrgico realizado há 12 meses ou menos.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

As pacientes com LES foram selecionadas exclusivamente do Setor de Reumatologia do HUB, para coleta de dados referentes à doença e padronização das pacientes. Os procedimentos odontológicos envolvendo as pacientes com LES e as pacientes do grupo controle foram realizados na clínica odontológica do HUB, onde foram coletadas as amostras de biofilme subgingival, além da avaliação clínica periodontal e exame da cavidade bucal. A análise microbiana foi realizada no laboratório do *Center of Periodontology – Forsyth Institute*, após serem transportadas em gelo seco por meio de recipientes específicos de armazenamento para os Estados Unidos.

4.3 DESENHO EXPERIMENTAL

O cálculo do n amostral foi realizado de acordo com um profissional de estatística, que se baseou na amostra de estudos prévios, uma vez que não havia estudos na população de pacientes com LES do HUB relacionados às condições periodontais. Com o intuito de reduzir possíveis vieses, foram estabelecidos critérios de exclusão e inclusão rigorosos. As pacientes diagnosticadas com LES foram avaliadas quanto à atividade da doença pelo índice SLEDAI (BOMBARDIER et al., 1992) e quanto ao dano da doença pelo índice SLICC/ACR-DI (GLADMAN et al. 1996) por um grupo de reumatologistas experientes e treinados. As pacientes com LES foram subdivididas em dois grupos:

- Grupo LES-A (n= 31): pacientes com LES ativo (SLEDAI > 2);
- Grupo LES-I (n= 29): pacientes com LES inativo (SLEDAI ≤ 2);

O grupo controle, constituído por 31 mulheres da mesma faixa etária, sistemicamente saudáveis, foram selecionadas dentre os pacientes que procuraram atendimento no HUB para clínica de Periodontia. O desenho experimental da pesquisa está descrito na Figura 3.

Figura 3- Desenho do estudo.

4.4 ANAMNESE E EXAME CLÍNICO

Todas as pacientes incluídas no estudo responderam a questionário de saúde para identificação da história médica e odontológica pregressa e atual.

O exame clínico visual da cavidade bucal foi realizado com auxílio de espátulas de madeira descartáveis, sendo realizado de forma padronizada na seguinte sequência: lábios inferior e superior (porções: interna e externa); mucosa jugal (lados: esquerdo e direito);

região retromolar (lado direito e esquerdo), língua (porções laterais, dorso e ventre), assoalho bucal, palato duro e mole, istmo das fauces e mucosa gengival superior e inferior.

As amostras de sangue das pacientes com LES foram realizadas no HUB e análise sanguínea complementar foi coletada no Instituto Sabin, pela manhã, com no mínimo 8 horas de jejum, conforme orientações laboratoriais determinadas.

4.5 EXAME CLÍNICO PERIODONTAL

As condições periodontais das pacientes incluídas nos grupos LES-A, LES-I e controle foram investigadas por meio das medidas de profundidade de sondagem (P.S.), perda de inserção clínica (PIC), índice de sangramento do sulco (ISS) e índice de placa (IPI).

4.5.1 Parâmetros periodontais clínicos

Os parâmetros clínicos periodontais foram avaliados no exame inicial, previamente à coleta das amostras de biofilme subgengival, por examinador único e previamente calibrado ($k = 0,801$; $p < 0,001$). Para calibragem, o examinador passou por treinamento com supervisão do orientador. Em seguida, foram realizadas as medidas clínicas de profundidade de sondagem de 10 pacientes em dois períodos de tempo distintos, com distância de uma semana entre as avaliações. Para análise de concordância, foram aleatoriamente escolhidos 3 sítios de profundidades de sondagem de 1, 2, 3 e 4 mm de profundidade.

Os seguintes parâmetros clínicos foram investigados:

4.5.1.1 Profundidade de sondagem (P.S.)

A medida de P.S. foi determinada por meio de sonda milimetrada UNC-15 (sonda de 15 milímetros (mm) com marcações a cada 1 mm e código de cores nos milímetros 5, 10 e 15, sendo determinada pela distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa periodontal (em mm), limitada pela resistência do tecido à penetração suave da sonda, em seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, lingual, disto-lingual e mésio-lingual) de cada dente presente na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares.

4.5.1.2 Perda de inserção clínica (PIC)

A PIC foi determinada pela distância entre a junção cimento-esmalte (JCE) ao fundo do sulco ou bolsa periodontal, podendo ainda ser derivado por meio de fórmula matemática, a partir das medidas de P.S e de recessão ou hiperplasia da margem gengival (WOLF; RATEITSCHAK; RATEITSCHAK, 2006).

As medidas de recessão e/ou hiperplasia gengival foram determinadas clinicamente pela medida da distância (em mm) entre a margem gengival e a JCE, com auxílio de sonda periodontal milimetrada UNC-15, sendo anotada na ficha clínica com sinal positivo em caso de recessão e negativo em caso de hiperplasia, em seis sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, lingual, disto-lingual e mésio-lingual) de cada dente presente na cavidade bucal.

A PIC foi então determinada pelas seguintes fórmulas:

$$PIC = P.S. + REC$$

ou

$$PIC = P.S. - HP$$

Na ausência de hiperplasia ou recessão, a PIC é determinada pela medida da distância da JCE ao fundo do sulco ou bolsa ou pela fórmula:

$$PIC = P.S. - 2mm$$

(considerando-se que a margem gengival se localiza, em condições de saúde clínica, de 0 a 2mm coronal à JCE)

4.5.1.3 Índice de sangramento do sulco (ISS)

O ISS foi determinado de acordo com a proposta de Ainamo e Bay (1975). A presença de sangramento à sondagem foi anotada com o código 1 e sua ausência com o código 0 (zero), observada em seis sítios/dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, lingual, disto-lingual e mésio-lingual) de todos os presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares, até 10 segundos após a remoção da sonda de dentro do sulco. Após a coleta dos dados, a porcentagem de sítios com sangramento foi determinada pela fórmula:

$$\text{ISS (\%)} = \frac{\text{n de sítios com sangramento}}{\text{n de sítios examinados}} \times 100$$

4.5.1.4 Índice de Placa (IPl)

O IPl foi determinado de acordo com O’Leary, Drake e Naylor (1972). A presença de placa, após aplicação de evidenciador de placa, foi anotada na ficha clínica do paciente com o código 1, enquanto sua ausência foi anotada com o código 0 (zero), em quatro sítios (mesial, vestibular, distal e lingual) de todos os dentes presentes, com exceção dos terceiros molares. Após a coleta dos dados, o percentual de faces com placa foi determinado pela fórmula:

$$\text{IPl} = \frac{\text{n de sítios com placa}}{\text{n de sítios examinados}} \times 100$$

4.5.2 Classificação da doença periodontal

A doença periodontal foi classificada, em cada paciente, quanto à gravidade e extensão de acordo com Armitage (1999):

Quanto à gravidade:

- leve: PIC de 1 a 2 mm;
- moderada: PIC de 3 a 4 mm;
- severa: PIC $\geq$ 5mm.

Quanto à extensão:

- *Localizada:* envolvimento de $\leq$ 30% dos sítios;
- *Generalizada:* envolvimento de $>$ 30% dos sítios.

Além disso, a periodontite foi também classificada de acordo com os critérios propostos por Eke et al. (2012), recomendados pela AAP e o pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC):

- *Periodontite severa*: definida pela presença de 2 ou mais sítios interproximais com PI ≥ 6 mm (em dentes diferentes) e 1 ou mais sítios interproximais com P.S. ≥ 5 mm;
- *Periodontite moderada*: definida pela presença de 2 ou mais sítios interproximais com PI ≥ 4 mm (em dentes diferentes) ou 2 ou mais sítios interproximais com P.S. ≥ 5 mm, também em dentes diferentes.
- *Periodontite leve*: definida como a presença de 2 ou mais sítios interproximais com ≥ 3 mm e 2 ou mais sítios interproximais com P.S. ≥ 4 mm (em dentes diferentes) ou 1 sítio com P.S. ≥ 5 mm.

4.6 COLETA DAS AMOSTRAS DE BIOFILME SUBGENGIVAL

As amostras biofilme subgengival foram obtidas de quatro sítios de maior P.S de cada paciente. A área foi isolada com auxílio de roletes de algodão esterilizados e seca com jato de ar, prevenindo a contaminação das amostras com saliva e excesso de placa supragengival. Para a coleta, foi introduzido filtro de cone de papel absorvente esterilizado (Dentsply, Ballaigues – Suíça) na área subgengival, até que fosse encontrada uma resistência leve no sulco gengival, deixando-o por 30 segundos (BURGENER et al. 2010). Além disso, as amostras de placa subgengival foram removidas por meio de cureta Gracey.

Figura 4. Demonstração da coleta da amostra subgengival para análise bacteriana.

Um eppendorf esterilizado foi utilizado por paciente para armazenar as amostras e foram mantidas em solução de soro fisiológico a 0,09% estéril. Logo em seguida, os recipientes foram armazenados em freezer a -80°C até o processamento.

4.7 TRATAMENTO PERIODONTAL

Todas as pacientes incluídas nos grupos LES-A, LES-I e controle foram submetidas a tratamento periodontal não cirúrgico, constituído de raspagem e alisamento radicular, polimento dental e instrução de higiene bucal, de acordo com as indicações de tratamento de cada caso.

4.8 IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS PERIODONTOPATOGÊNICAS

A identificação e contagem de 40 espécies bacterianas foram determinadas nas amostras por meio de técnica de hibridização DNA-DNA *checkerboard* (SOCRANSKY et al. 1994). A análise foi realizada no laboratório do Instituto *Forsyth* (Boston, Massachussets, Estados Unidos) e foram ainda classificadas em complexos, conforme proposto por Socransky et al. (1998).

De acordo com o protocolo de Socransky et al. (1994), as amostras foram fervidas em banho-maria por 10 minutos e neutralizadas em solução de acetato de amônia a 5M. A suspensão contendo o DNA livre das bactérias presentes nas amostras foi depositada em uma das canaletas do aparelho *Minislot 30* (*Immunetics, Cambridge, MA*, Estados Unidos), concentrada em membrana de nylon 15 x 15 cm carregada positivamente (*Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN*, Estados Unidos) e fixada por aquecimento em forno a 120°C por 20 minutos. A membrana foi posicionada em *Miniblotter 45* (*Immunetics, Cambridge, MA*, Estados Unidos), com as linhas contendo o DNA das amostras e dos controles posicionadas perpendicularmente às canaletas do aparelho (Figura 5). As duas últimas linhas foram utilizadas para os controles, contendo uma mistura de microorganismos de diferentes espécies investigados pelas sondas, nas concentrações de 10^5 (1 ng) e 10^6 (10 ng). A hibridação foi realizada a 42°C, por período mínimo de espera de 20 horas. Após a hibridação, as

membranas foram lavadas em solução de alta adstringência. As sondas de DNA foram detectadas usando anticorpos para digoxigenina conjugada com fosfatase alcalina e detecção por quimioluminescência. Os sinais foram convertidos para contagens absolutas por comparação com as linhas padrão da membrana. A sensibilidade do experimento foi ajustada para permitir a detecção de 10^4 células por ajuste da concentração de cada sonda de DNA.

Figura 5 - Membranas utilizadas para análise microbiológica por meio de hibridização DNA-DNA *checkerboard*..

A hibridação DNA-DNA *checkerboard* é um método rápido e recomendável. Devido à alta sensibilidade e especificidade, essa técnica permite a identificação de vários grupos microbianos associados em um biofilme complexo e são importantes na detecção de patógenos presentes em número reduzido ou de difícil cultivo (SOCRANSKY et al., 1994).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no *software* GraphPad Prism 6.0h para Mac por um profissional de estatística, adotando-se em todas as análises nível de significância de 5%. As medidas lineares de P.S e PIC foram comparadas entre os grupos por meio de análise de variância múltipla a um critério, complementada pelo teste de Tukey. Os índices IPI, ISS e o número de dentes presentes foram comparados entre os grupos por meio do método Kruskal-Wallis, complementado pelo método de Dunn. A análise dos níveis das 40 bactérias

patogênicas detectadas por meio de hibridação DNA-DNA *checkerboard* foi realizada pelo método não paramétrico de Kruskal Wallis pós-teste Dunn. A associação entre LES e doença periodontal, segundo as classificações de Armitage (1999) e Eke et al. (2012) foram investigadas por meio do teste Chi-quadrado. As prevalências de bolsas periodontais e de PIC ≥ 4 , ≥ 5 e ≥ 6 mm foram investigadas pelo teste de Kruskal Wallis pós-teste Dunn.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram triados 260 pacientes com LES no Setor de Reumatologia do HUB e incluídas 60 mulheres com o diagnóstico exclusivo de LES como doença sistêmica diagnosticada por reumatologistas, cujo grupo estava padronizado quanto aos critérios de classificação de diagnóstico de acordo com o *American College of Rheumatology*. O grupo LES-A foi formado por 31 mulheres e 29 selecionadas ao grupo LES-I. O fluxograma abaixo demonstra o perfil da população avaliada em relação aos critérios de inclusão e exclusão.

Figura 6. Fluxograma epidemiológico da população de estudo selecionada.

Os dados gerais da amostra estão descritos na tabela 1. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos em relação à idade e etnia.

Tabela 1- Características gerais da amostra

	LES-A	LES-I	C	P
<i>Número de pacientes</i>	31	29	31	-----
<i>Idade, anos**</i>	32,58 ± 8,91 ^a	37,69 ± 8,96	37,42 ± 8,72	0,05
<i>Etnia⁺</i>				
<i>Branços</i>	4	8	7	0,92
<i>Negros</i>	7	3	7	
<i>Pardos</i>	20	18	17	
<i>LES</i>				
<i>Duração da doença, anos◇</i>	6,67 ± 4,06	11,90 ± 6,90		0,001
<i>SLEDAI*</i>	7,29 ± 4,30	1,06 ± 0,99	-----	< 0,0001
<i>SLICC/ACR-DI*</i>	0,48 ± 0,67	0,27 ± 0,79		0,07
<i>Última visita ao dentista</i>				<0.0001
<i>< 12 meses</i>	15	0	6	
<i>≥ 12 meses</i>	16	29	25	
<i>Número de dentes presentes**</i>	24,06 ± 4,13	23,59 ± 5,31	23,35 ± 4,55	0,82

◇ teste-t; * Mann-Whitney; ** ANOVA pós-teste Tukey ⁺ANOVA a dois critérios. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating International Collaborating Clinics of American College of Rheumatology Damage Index); LES-A (Lúpus Eritematoso Sistêmico – ativo); LES-I (Lúpus Eritematoso Sistêmico – inativo); C (grupo controle).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nas medidas lineares de P.S e de PIC (Tabela 2), assim como em relação ao IPl. No entanto, diferenças foram observadas no ISS, sendo significativamente menor no grupo LES-A do que no grupo controle ($p < 0,05$; Kruskal Wallis, pós-teste Dunn) e semelhança entre os grupos LES-A e LES-I (tabela 2).

Tabela 2- Parâmetros periodontais clínicos observados nos diferentes grupos (média ± desvio-padrão)

	LES-A	LES-I	C	p
P.S. (mm)*	2,34 ± 0,25	2,38 ± 0,25	2,32 ± 0,32	0,90
PIC (mm)*	0,72 ± 0,52	0,87 ± 0,97	0,60 ± 0,31	0,28
ISS (%)**	11,19 ± 14,62 ^a	11,34 ± 11,59 ^{a,b}	17,30 ± 14,88 ^b	0,01
IPI (%)**	56,65 ± 23,62	61,86 ± 24,57	59,94 ± 20,79	0,68

*ANOVA pós teste Tukey; ** Kruskal Wallis pós-teste Dunn (Letras iguais nas linhas representam ausência de diferenças significantes entre os grupos; letras diferentes nas linhas representam diferenças significantes entre os grupos). P.S (Profundidade de sondagem); PIC (Perda de Inserção Clínica); ISS (Índice de Sangramento à Sondagem); IPI (Índice de Placa); LES-A (Lúpus Eritematoso Sistêmico – ativo); LES-I (Lúpus Eritematoso Sistêmico – inativo); C (grupo controle).

A prevalência de bolsas periodontais ≥ 4 mm foi baixa em todos os grupos. A análise comparativa entre os grupos pelo teste de Kruskal Wallis não mostrou diferenças estatisticamente significantes ($p=0,58$) na prevalência de bolsas com os limites de corte descritos. O grupo LES-A apresentou menor prevalência de bolsas mais profundas, embora sem diferenças significantes em relação aos grupos LES-A e LES-I (Figura 7).

Figura 7. Prevalência (%) de sítios com bolsas periodontais <4, = 4, = 5 e ≥ 6 mm nos grupos C, LES-I e LES-A.

Também não se observou diferenças estatisticamente significantes na prevalência de perda de inserção (PIC) < 4, = 4, = 5 e ≥ 6 mm entre os grupos, conforme analisado por teste de Kruskal Wallis (Figura 8).

Figura 8. Prevalência (%) de sítios com perda de inserção < 4, =4, = 5 e ≥ 6 mm nos grupos C, LES-I e LES-A.

A prevalência de doença periodontal foi similar entre os grupos ($p=0,93$) e distribuída de maneira uniforme entre os diferentes estágios de gravidade de doença, de acordo com o teste ANOVA a dois critérios. O grupo LES-A apresentou a maior prevalência de pacientes sem doença periodontal ($n=13$), enquanto o grupo controle apresentou a maior prevalência de pacientes com doença periodontal ($n=23$), conforme critérios definidos por Eke et al. (2012) e apresentados na tabela 3.

Tabela 3- Prevalência de periodontite nos diferentes grupos, de acordo com os critérios de definição de casos CDC/AAP (Eke et al. 2012), de acordo com os grupos.

	LES-A n (%)	LES-I n (%)	C n (%)	p
Ausente	13 (41,93)	9 (31,03)	8 (25,80)	0,35 ⁺
Leve	9 (29,03)	8 (27,58)	11 (35,48)	
Moderada	4 (12,90)	6 (20,68)	9 (29,03)	
Severa	5 (16,12)	6 (20,68)	3 (9,68)	

*Chi-quadrado

Os diferentes critérios de gravidade de periodontite para cada grupo foram classificados de acordo com Armitage (1999), cujos dados foram descritos na tabela 4. Não houve diferença na prevalência de periodontite leve, moderada e severa, nas formas localizada e generalizada entre os grupos, conforme análise por teste Chi-quadrado.

Tabela 4- Prevalência de periodontite nos diferentes grupos, de acordo com os critérios de definição de casos CDC/AAP (Armitage et al. 1999), de acordo com os grupos.

	LES-A n (%)	LES-I n (%)	C n (%)	P
Ausente	0	0	0	0,48*
Leve Localizada	4 (12,90)	2 (6,89)	3 (9,67)	
Leve Generalizada	0	0	0	
Moderada Localizada	11 (35,48)	8 (27,58)	9 (29,03)	
Moderada Generalizada	0	0	0	
Severa Localizada	16 (51,61)	17 (58,62)	19 (61,29)	

*Chi-quadrado

Não se observou associação significativa entre LES e as definições de Eke et al. (2012) em periodontite leve, moderada e severa (Chi-square, df: 4,751, 6; p=0,57) e Armitage (1999) (Chi-square, df: 1,417, 4; p=0,84).

A Figura 9 mostra a prevalência de 40 espécies bacterianas detectadas nas amostras de biofilme subgingival coletadas dos quatro sítios com maior P.S de todas as pacientes dos grupos LES-A, LES-I e C.

Figura 9. Perfil das contagens médias ($\times 10^5$) de 40 espécies bacterianas em amostras de biofilme subgengival obtidas dos pacientes dos grupos LES-A, LES-I e C. As bactérias presentes em cada grupo foram agrupadas de acordo com os complexos microbianos descritos por Socransky et al. (1998). Os valores médios para cada espécie foram determinados de acordo com os grupos. * diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p < 0,05$; Kruskal-Wallis / Dunn). Linha em azul – LES-A; linha em vermelho – LES-I; linha em verde – C.

Observou-se valor menor valor significativo da contagem de algumas espécies bacterianas no grupo LES-A em relação aos grupos LES-I e C, conforme demonstrado nos dados grafados em verde na tabela 5. Houve ainda aumento significativo de algumas espécies bacterianas verificado no grupo LES-I quando comparado aos grupos LES-A e C.

Tabela 5. Análise comparativa entre os grupos da contagem média ($\times 10^5$) de espécies bacterianas por meio de hibridação DNA-DNA *checkerboard* (Kruskal Wallis pós-teste Dunn)

Complexo	Espécie	LES-A	LES-I	C	P
Actinomyces	<i>A gerencseriae</i>	0,21 ^a	1,07 ^b	0,40 ^b	<0,0001
	<i>A israeli</i>	0,17 ^a	0,46 ^b	0,53 ^b	0,0014
	<i>A naeslundii</i>	0,19 ^a	0,74 ^b	0,19 ^a	0,0011
Complexo amarelo	<i>S gordonii</i>	0,23 ^a	0,91 ^{a,b}	1,12 ^b	0,0037
	<i>S oralis</i>	1,34 ^a	3,09 ^b	1,09 ^a	<0,0001
	<i>S sanguinis</i>	0,19 ^a	0,80 ^{a,b}	1,03 ^b	<0,0001
Complexo verde	<i>C gingivalis</i>	0,95 ^a	7,38 ^{a,b}	7,82 ^b	0,0004
	<i>C ochracea</i>	0,31 ^a	2,39 ^b	1,61 ^b	<0,0001
	<i>C sputigena</i>	0,20 ^{a,b}	0,33 ^a	0,17 ^b	0,0419
Complexo laranja	<i>C gracillis</i>	0,03 ^a	0,11 ^b	0,09 ^a	0,0147
	<i>E nodatum</i>	0,42 ^a	0,78 ^a	0,32 ^{a,c}	0,0355
	<i>F nucleatum nucleatum</i>	0,16 ^a	0,88 ^{a,b}	1,27 ^b	<0,0001
	<i>F nucleatum polymorphum</i>	0,13 ^a	1,00 ^b	0,71 ^b	0,0022
	<i>F nucleatum vicentii</i>	0,39 ^{a,b}	0,49 ^b	0,19 ^a	0,0194
	<i>F periodonticum</i>	0,15 ^a	0,56 ^a	0,58 ^b	0,0015
	<i>P nigrescens</i>	0,25 ^a	2,11 ^b	2,44 ^b	0,0001
Complexo vermelho	<i>T forsythia</i>	0,27 ^a	2,84 ^b	1,33 ^b	0,0007
	<i>T denticola</i>	0,71 ^a	7,49 ^b	5,66 ^b	0,0034
Outros	<i>N mucosa</i>	0,02 ^a	0,13 ^b	0,04 ^a	0,0001
	<i>S anginosus</i>	0,44 ^a	1,23 ^{a,b}	1,64 ^b	0,0034
	<i>S noxia</i>	0,75 ^a	4,61 ^b	0,34 ^a	0,0026
	<i>T socransky</i>	0,14 ^a	0,52 ^b	0,29 ^{a,b}	0,0133

*Foram descritas apenas as espécies bacterianas que apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) entre os grupos. Números em verde representam redução das contagens bacterianas em relação aos demais grupos; números em vermelho representam aumento das contagens bacteriana em relação aos demais grupos; número em laranja significa contagem bacteriana significativamente mais elevada no grupo controle. Letras iguais nas linhas representam ausência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p \geq 0,05$; método de Dunn); letras diferentes nas linhas representam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p < 0,05$; método de Dunn). p- valor de p aproximado obtido pelo teste Kruskal Wallis.

A análise da prevalência de bactérias pertencentes aos diferentes complexos microbianos descritos por Socransky et al. (1998) mostrou prevalência significativamente mais baixa de *Aa* em todos os grupos de estudo (Tabela 6; Figura 10) e redução significativa na contagem de espécies de *Actinomyces* ($p<0,0001$), bactérias do complexo amarelo ($p<0,0001$), verde ($p<0,0001$), laranja ($p<0,0001$), vermelho ($p=0,003$) e de outras espécies bacterianas ($p=0,01$) no grupo LES-A comparativamente aos grupos LES-I e C (Tabela 6; Figura 10A). Houve aumento na prevalência de bactérias do complexo vermelho no grupo LES-I, porém sem diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo controle (Tabela 6; Figura 10B). O grupo controle apresentou maior prevalência de espécies bacterianas do complexo laranja (Figura 10C) comparativamente ao grupo LES-A, porém sem diferenças estatisticamente significantes comparativamente ao grupo LES-I (Tabela 6).

No grupo LES-A, houve maior prevalência de espécies bacterianas do complexo roxo do que nos demais complexos microbianos, com diferenças estatisticamente significantes apenas em relação às espécies de *Actinomyces* (Figura 10A). O grupo LES-I apresentou maior prevalência de bactérias do complexo vermelho (Figura 10B). O grupo controle apresentou maior prevalência de espécies dos complexos vermelho e verde, porém sem diferenças significantes em relação aos demais grupos (Figura 10C).

Tabela 6 - Prevalência dos diferentes complexos microbianos (Socransky et al. 1998) nos grupos LES-A, LES-I e C (Kruskal Wallis post hoc Dunn).

	LES-A [média,(95%CI)]	LES-I [média,(95%CI)]	C [média,(95%CI)]	p
<i>Actinomyces</i>	0,26 ^a (0,02-0,40)	0,97 ^b (0,66-1,28)	0,71 ^c (0,39-1,02)	<0,0001
<i>Roxo</i>	0,92 ^a (-0,16-2,00)	2,45 ^a (1,02-3,88)	1,72 ^a (0,84-2,60)	0,15
<i>Amarelo</i>	0,55 ^a (0,25-0,85)	1,67 ^b (1,19-2,15)	1,02 ^b (0,75-1,29)	<0,0001
<i>Aa</i>	0,015 ^{a*} (0,005-0,02)	0,09 ^{a♦} (0,005-0,19)	0,14 ^{a*} (0,03-0,25)	0,36
<i>Verde</i>	0,40 ^{a*} (0,22-0,58)	2,63 ^b (0,91-4,35)	2,48 ^b (1,59-3,37)	<0,0001
<i>Laranja</i>	0,26 ^a (0,20-0,32)	0,90 ^b (0,65-1,16)	0,96 ^{b*} (0,70-1,22)	<0,0001
<i>Vermelho</i>	0,47 ^a (0,16-0,79)	4,07 ^{b*} (1,95-6,19)	2,50 ^b (1,23-3,77)	0,0003
<i>Outros</i>	0,28 ^a (0,16-0,40)	0,96 ^{b*} (0,61-1,32)	0,45 ^{a,b*} (0,33-0,56)	0,01

Letras minúsculas iguais nas linhas representam ausência de diferenças significantes ($p > 0.05$) entre os grupos; letras minúsculas diferentes nas linhas representam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p < 0.05$). ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de *Aa* em comparação a espécies de *Actinomyces* e dos complexos roxo, amarelo, verde, laranja e vermelho, além de outras bactérias; ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de bactérias do complexo verde em comparação ao laranja; [♦]Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de *Aa* em comparação a espécies de *Actinomyces* e dos complexos roxo, amarelo, verde, laranja e vermelho; ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de *outras espécies* em comparação aos complexos amarelo e verde; ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência do complexo vermelho em comparação aos complexos laranja e outras espécies; ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de *Aa* em comparação a espécies dos complexos amarelo, verde, laranja e vermelho; ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de *outras espécies* em comparação aos complexos amarelo, verde e laranja; ^{*}Diferenças intra-grupo (na coluna) significantes na prevalência de bactérias do complexo verde em comparação ao laranja

Figura 10. Prevalência dos diferentes complexos microbianos (Socransky et al. 1998) nos grupos (A) LES-A, (B) LES-I e (C) C.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo investigou a condição periodontal em pacientes com LES ativo e inativo comparado a pacientes de mesma faixa etária e saudáveis sistemicamente. Os resultados obtidos demonstraram baixa prevalência de periodontite, sem diferenças significantes nos parâmetros periodontais de pacientes com LES-A, LES-I e grupo controle, com exceção para o ISS, que teve redução significativa no grupo LES-A em relação ao grupo controle e não significativa em relação ao LES-I. Esses achados podem sugerir possível efeito dos medicamentos utilizados para tratamento do lúpus sobre a condição periodontal das pacientes.

As medicações imunossupressoras, de uma forma geral, podem gerar efeitos de duas formas: por imunossupressão em longo prazo, predispondo o paciente a infecções de forma geral; ou pelo efeito protetor da imunossupressão em pacientes hiper-responsivos imunologicamente (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). A inflamação e os sistemas imunes (inato e adaptativo) direcionam o processo patogênico tanto na doença periodontal quanto no LES, envolvendo reações destrutivas e protetoras mediado por citocinas (MARQUES et al. 2016). Essas suposições se devem ao fato de que pacientes com LES-A e LES-I não apresentaram piores medidas lineares de P.S e de PIC do que pacientes do grupo controle. Observou-se que pacientes diagnosticadas com LES tiveram significativamente menor ISS quando comparado a pacientes sistemicamente saudáveis. A doença periodontal e o LES apresentam fatores etiológicos distintos, porém algumas similaridades nos mecanismos de resposta imune, ambos levam ao dano tecidual seja pela perda de inserção periodontal ou pela deposição de macrocomplexos e destruição do tecido conjuntivo no lúpus (MARQUES et al. 2015).

Poucos estudos avaliaram uma possível associação entre LES e doença periodontal (WANG et al. 2015; MUTLU et al., 1993; MEYER et al., 2000; NOVO et al. 1999; RHODUS et al. 1990; NOVO et al. 1999; KOBAYASHI et al. 2003; KOBAYASHI et al. 2007; FABBRI et al. 2014), o que poderia estar relacionado à dificuldade em realizar avaliação com critérios rigorosos de exclusão e inclusão em uma doença tão grave e que possui tantos fatores impactantes e de repercussão sistêmica nos pacientes. Foi observado nesse estudo que, diante de uma população de 260 pacientes cadastrados em período de 1 ano e 6 meses de acompanhamento, 60 foram incluídas por possuírem exclusivamente o

diagnóstico de LES. A maioria dos pacientes excluídos possuía co-morbididades associadas, sejam doenças autoimunes ou outras condições sistêmicas, o que poderia influenciar em diversos fatores do presente estudo.

Em relação a alguns dados epidemiológicos, as pacientes avaliadas apresentaram média de idade e tempo de LES compatíveis com achados na literatura, assim como a maior prevalência de mulheres em relação a homens (KAKATI; DOLEY; SARMA, 2003; GESSER; PERES; MARCENES, 2001; STAPLES et al., 1974; CHEN et al., 2004). A escolha pela análise exclusivamente de mulheres baseou-se em sua maior prevalência de LES quando comparado a homens, além das diferenças de manifestação da doença, sendo comumente mais graves em homens (TAN et al., 2012). Houve maior prevalência em relação à etnia parda, porém não foi estatisticamente significativa na comparação entre os grupos ($p=0,92$).

As pacientes com LES foram subdivididas em LES-A e LES-I. Dentre a prática clínica e em diversos estudos, o índice SLEDAI e o índice SLICC/ACR-DI são um dos mais usados para avaliar atividade e dano, respectivamente. Nesse trabalho, foi verificada diferença entre os valores de SLEDAI ($p<0,0001$), o que era previsto pelo critério definido; porém sem diferença entre os grupos LES-A e LES-I quando comparado ao SLICC/ACR-DI, independente da atividade atual da doença ($p=0,07$). O tempo de LES foi maior nas pacientes com LES-I quando comparado ao grupo de LES-A ($p=0,001$), cujos resultados são compatíveis com a literatura (KAKATI; DOLEY; SARMA, 2003; BOMBARDIER et al., 1992). O SLICC mais baixo significa que as pacientes com LES possuem forma mais leve da doença ou tratamento médico apropriado ou ambos.

A respeito dos dados clínicos periodontais, os resultados encontrados em relação ao IPI foram semelhantes ao encontrado por outros autores (MEYER et al, 2000; KOBAYASHI et al. 2003; KOBAYASHI et al. 2007; SOUZA et al. 2006; AL-MUTAIRI et al. 2015). As medidas médias de P.S, prevalência de bolsas periodontais e de doença periodontal foram semelhantes à maioria dos estudos, cujas medidas foram maiores no grupo controle em relação ao grupo de LES, porém sem diferença estatisticamente significativa (MEYER et al, 2000; MUTLU et al.,1993; KOBAYASHI et al. 2003; KOBAYASHI et al. 2007; MICELI et al. 2006).

Apenas um estudo (WANG et al., 2015) mostrou maior percentual de sítios com bolsa periodontal e $PIC \geq 4$ mm em pacientes com LES do que em pacientes saudáveis. Vale ressaltar, entretanto, que as pacientes incluídas no presente estudo tiveram média de idade de $35,85 \pm 9,08$ anos, enquanto que no estudo de Wang et al. (2015) a idade média foi de aproximadamente 45 anos. Em nosso estudo, o percentual de sítios com $PIC \geq 4$ mm foi de 6,05% no grupo LES-A, 8,83% no grupo LES-I e 4,30% no grupo controle. Pode-se observar, portanto, que as pacientes com LES-I apresentaram maior percentual de sítios em pior condição periodontal, porém sem diferenças estatisticamente significantes em relação a pacientes saudáveis. Esses achados podem ser justificados pela idade das pacientes incluídas e pela adoção de critérios diferentes de definição de LES (SLEDAI > 2) daqueles adotados por Wang et al. (SLEDAI > 5). A opção por selecionar o grupo ativo como SLEDAI > 2 teve o intuito de reduzir o máximo de critérios que pudessem estar relacionados a um quadro inflamatório do LES.

Recentemente, o estudo de Calderaro et al. (2016) realizado em amostra pareada quanto ao gênero, idade, nível socioeconômico e cultural também sugeriu não existir diferenças na severidade da condição periodontal de pacientes com e sem LES, porém a doença periodontal se manifestou mais precocemente em pacientes doentes do que nos controles saudáveis, sugerindo a necessidade de acompanhamento periodontal rigoroso de pacientes acometidos por LES.

É importante mencionar que a diferença dos resultados encontrados em relação a outras pesquisas pode ser também explicada por diferentes critérios de definição de doença periodontal encontrados na literatura (RHODUS et al. 1990; NOVO et al. 1999; KOBAYASHI et al. 2003; KOBAYASHI et al. 2007; FABBRI et al. 2014). Nesse trabalho, foi utilizado protocolo de exame periodontal de boca toda, conforme sugerido por Eke et al. (2012), e as definições de periodontite propostas pelo CDC-AAP (PAGE; EKE 2009; EKE et al. 2012), o que pôde contribuir para minimizar a classificação errônea da condição periodontal (EKE et al. 2012). Essa análise permite a obtenção de resultados mais confiáveis do que a realizada em modelo de boca dividida, que tende a subestimar a prevalência e gravidade da doença (EKE et al. 2012; PAGE, EKE 2007).

Ao realizar uma comparação com a classificação de Armitage (1999), foi possível observar que nenhuma paciente se enquadrava sem doença periodontal, diferentemente do encontrado pela classificação de Eke et al. (2012), em que os grupos LES-A, LES-I e controle

tiveram, respectivamente como ausente de doença periodontal: 13 mulheres (41,93%), 9 mulheres (31,03%) e 8 mulheres (25,80%). A AAP publicou recentemente um artigo sobre a discussão da atual necessidade de revisar a classificação da doença periodontal, tendo previsão de mudanças em até 2017 (AAP, 2015).

O ISS foi estatisticamente menor no grupo LES-A, o que está de acordo com alguns autores (KOBAYASHI et al. 2007; MICELI et al. 2006). Esse menor percentual de sangramento pode estar associado ao uso de doses mais elevadas de corticosteroides e outros imunossupressores durante tratamento do período ativo da doença. Os corticosteroides são classificados como potentes anti-inflamatórios e inibem de forma considerável os sinais da inflamação (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Embora não tenha sido o foco desse estudo avaliar a influência das medicações imunossupressoras, uma redução do percentual de sangramento demonstra uma menor reação periodontal com sinais clínicos menos evidentes quando comparado a pacientes em condições sistêmicas de normalidade.

O uso de corticosteroides em relação ao risco de infecção é controverso na literatura (MCGEE; HIRSCHMANN, 2008; de GANS; van de BEEK, 2002; ABERDEIN; SINGER, 2006; ANNANE et al., 2004; STAPLES et al., 1974; CHEN et al., 2004; PRYOR; BOLOGNA; KAHL, 1996). Há maior susceptibilidade de pacientes imunossuprimidos a infecções (STAPLES et al., 1974; CHEN et al., 2004; PRYOR; BOLOGNA; KAHL, 1996), porém vale ressaltar que há maior necessidade de especificar o tipo de infecção que o paciente lúpico é mais susceptível pelo uso de imunossupressores. Em relação ao observado neste estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação ao perfil da doença periodontal.

Outra possível interpretação para semelhança dos parâmetros periodontais entre os grupos é a semelhança encontrada em relação à idade das pacientes, cuja maioria encontra-se na média entre 30 a 40 anos em relação aos três grupos, o que está de acordo com a literatura no que se refere à incidência e prevalência de pacientes com LES, porém diverge no que se refere à prevalência de doença periodontal crônica (TAWSE-SMITH, 2007). De uma forma genérica, é uma idade em que não há infecção periodontal com alta prevalência entre diversas populações (TAWSE-SMITH, 2007). Contudo, esse trabalho buscou avaliar o perfil de mulheres com LES que estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sem selecionar apenas mulheres com doença periodontal para comparação. Com os resultados obtidos, observa-se que a agressão tecidual no processo da infecção periodontal pode estar

associada à maior resposta por parte inflamatória do hospedeiro do que pela agressão bacteriana. Ao impedir o potencial inflamatório por meio dos corticosteroides, podem ser obtidos benefícios ao paciente, necessitando de outros estudos para melhor compreensão e possível via terapêutica em relação ao tratamento local da doença periodontal.

No que se refere à análise bacteriana realizada, só foi encontrado um artigo que identificou e quantificou bactérias periodontopatogênicas em pacientes com LES (WANG et al. 2015), porém não foi observada diferença estatisticamente entre os grupos LES comparativamente ao controle. Esses autores avaliaram apenas a presença de *P. gingivalis* and *T. denticola*. Em oposição a Wang et al. (2015), o presente trabalho encontrou redução significativa no grupo LES-A em relação aos grupos LES-I e controle ($p < 0,0001$), cuja situação está de acordo com os parâmetros clínicos do grupo LES-A (menor inflamação gengival e menor condição de doença periodontal em relação aos grupos LES-I e controle). O grupo LES-A também teve pacientes com maior número de condição ausente de infecção periodontal em relação aos outros dois grupos. A prevalência de *Actinomyces* ($p < 0,0001$) foi significativamente menor no LES-A para bactérias dos complexos amarelo ($p < 0,0001$), verde ($p < 0,0001$), laranja ($p < 0,0001$), vermelha ($p = 0,003$) e outras espécies ($p = 0,01$). Houve aumento da prevalência de bactérias, especialmente dos complexos vermelho e verde, no grupo LES-I. Foi verificado que todas as pacientes do grupo LES-I não procuraram consulta odontológica em um período inferior a 12 meses. Esse dado coincide com a característica desse grupo conter mais bactérias do complexo vermelho e pior condição periodontal em relação aos grupos LES-A e controle.

O delineamento desta pesquisa teve o intuito de avaliar mulheres com LES que não apresentavam outras doenças sistêmicas que pudessem interferir no desenvolvimento da infecção periodontal. Alguns autores não mencionaram em seus estudos se os pacientes com LES possuíam ou não outra doença autoimune, assim como outra condição patológica sistêmica (WANG et al. 2015; MUTLU et al. 1993; MEYER et al. 2000; NOVO et al. 1999), utilizando apenas como critério os 11 fatores para o diagnóstico de acordo com o *American College of Rheumatology* (GLADMAN et al. 1996). Provavelmente, pacientes com LES sem outras morbidades podem ter uma condição menos preocupante de doença periodontal quando comparado a pacientes que possuem LES e outras doenças sistêmicas, necessitando de outros estudos que incluam um subgrupo nesta condição para posterior comparação.

Sabe-se que a resposta por células pré e pós-inflamatórias, assim como seus mediadores e citocinas, influenciam de forma considerável para o processo de periodontite, perda óssea e destruição tecidual periodontal. O fato de não constatar maiores problemas periodontais, não permite afirmar que o paciente com LES requer menos consultas ao cirurgião-dentista. As bactérias continuam com a capacidade de penetrar na corrente sanguínea e invadir tecidos e órgãos vitais como o coração, cuja possibilidade de endocardite bacteriana e infarto possam aumentar consideravelmente conforme diversos estudos demonstraram em outras populações (BORRELL; JOSEPH, 2011; STEFFENS et al., 2010; PAJU; SCANNAPIECO, 2007; FISHER et al., 2008; BAHEKAR, 2007).

Os fatores limitantes deste estudo foram o fato de ser um estudo transversal e consequentemente não estabelece uma relação de causa-efeito; a ausência da análise de possível associação entre a condição clínica e as medicações imunossupressoras utilizadas pelas pacientes com LES e falta completa de informações demográficas, como o detalhamento das condições socio-econômicas e nível de instrução dos pacientes. As medicações usadas pelos pacientes lúpicos podem impedir, de certo modo, ao desenvolvimento rápido da doença periodontal, porém não foram critérios avaliados neste trabalho. Outras pesquisas são necessárias a fim de verificar a possível relação e benefícios entre o uso de corticosteroides e/ou outros imunossupressores, assim como a repercussão da infecção periodontal no paciente com LES, uma vez que o quadro inflamatório reduzido pelas medicações não impede a invasão bacteriana sistêmica.

Apesar de todas as pacientes selecionadas nesta pesquisa serem cadastradas em hospital universitário, ou seja, que buscam atendimento em rede pública, muitas com boa condição econômica são também atendidas nesse local devido ao setor de Reumatologia ser considerado um dos centros de referência do Centro-Oeste. Alguns estudos demonstraram associação entre doença periodontal e déficit de condição socioeconômica, assim como baixo nível de instrução educacional (GESSER; PERES; MARCENES, 2001), porém não foram parâmetros avaliados no presente estudo. Embora existam limitações observadas, este trabalho é inédito e traz grandes contribuições ao melhor entendimento entre doença periodontal e LES, o que permite servir de base para outras pesquisas longitudinais.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- Mulheres com LES apresentaram condição clínica periodontal semelhante a mulheres sistemicamente saudáveis, com exceção para o ISS;
- Houve maior prevalência de bactérias periodontopatogênicas no grupo LES-I quando comparado aos grupos LES-A e controle.
- Pacientes com LES-I requerem acompanhamento periodontal periódico, uma vez que o acúmulo de dano da doença e o uso prolongado de imunossupressores podem influenciar a condição bucal.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABERDEIN, J.; SINGER, M. Clinical review: A systematic review of corticosteroid use in infections. **Critical Care**, v. 10, n. 1, p. 203, 2006.

ABRÃO, A.L.P. et al. O que o reumatologista deve saber sobre as manifestações orofaciais das doenças reumáticas autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.011>

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International Dental Journal**, v. 25, n. 4, p. 229-235, 1975.

AL-MUTAIRI, K.D. et al. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. **Saudi Medical Journal**, v. 36, n. 4, p. 463-468, 2015.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. **Journal of Periodontology**, v. 71, p. 853-855, 2000.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 7, p. 835-838, 2015.

AMISSAH-ARTHUR, M.B.; GORDON, C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 1, n. 4, p. 163-175, 2010.

ANNANE, D. et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 329, p. 480-488, 2004.

BAHEKAR, A.A. et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. **American Heart Journal**, v. 154, n. 5, p. 830-837, 2007.

BASCONES-MARTÍNEZ, A. et al. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 14, n. 12, p.e680-685, 2009.

BASCONES-MARTÍNEZ, A.; FIGUERO-RUIZ, E. Periodontal diseases as bacterial infection. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 9, Suppl:101-107, p. 92-100,

2004.

BASCONES, A.; GONZÁLEZ-MOLES, M.A. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. **Avances in Periodontia e Implantodontia**, v. 15, p.121-138, 2003.

BIRKEDAL-HANSEN, H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. **Journal of Periodontal Research**, v. 28, p. 500-510, 1993.

BIYIKOĞLU, B. et al. Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 8, p. 1307-1314, 2009.

BOMBARDIER, C. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on prognosis studies in SLE. **Arthritis Rheumatism**, v. 35, n. 6, p. 630-640, 1992.

BURGENER, B. Biologic Markers for Odontogenic Periradicular Periodontitis. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 8, p. 1307-1310, 2010.

BORRELL, L. N.; JOSEPH, S. P. Periodontal treatment may control glycemic status among diabetic patients. **Journal of Evidence Based Dental Practice**, v. 11, n. 2, p. 92-94, 2011.

BULTINK, I.M.; LEMS, W.F. Systemic Lupus Erythematosus and Fractures. **Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open**, v. 1, n.1, p. 1-7, 2015.

BRUNTON, L.L; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2012.

CALDERARO, D.C. et al. Is chronic periodontitis premature in systemic lupus erythematosus patients? **Clinical Rheumatology**. 2016. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10067-016-3385-8

CARRANZA, F.A. et al. **Periodontia Clínica**. 10.ed., São Paulo: Elsevier, 2007.

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

CHAKRABORTI, S. et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, p. 269-285, 2003.

CHANG, Y.H. et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n.12, p. 955-959, 2008.

CHATHAM, W.W.; KIMBERLY, R.P. Treatment of lupus with corticosteroids. **Lupus**, v. 10, n. 3, p. 140-147, 2001.

CHEN, Y.S. et al. Risk of infection in hospitalised children with systemic lupus erythematosus: a 10-year follow-up. **Clinical Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 235-238, 2004.

CROKER, J.A.; KIMBERLY, R.P. SLE: challenges and candidates in human disease. **Trends in Immunology**, v. 26, n. 11, 2005.

CROSSLIN, K.L.; WIGINTON, K.L. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. **Gender Medicine**, v. 8, n. 6, p. 365-371, 2011.

DECKER, J.L. The management of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheumatism**, v. 25, n. 7, p. 891-894, 1982.

de GANS, J.; van de BEEK, D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 1549-1556, 2002.

EBERSOLE, J.L. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. **Periodontology 2000**, v. 31, p. 135-166, 2003.

EKE, P.I. et al. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 83, n. 12, 1449-1454, 2012.

FABBRI, C. et al. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. **Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 505-509, 2014.

FERNANDES, E.G.C. et al. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 16, p. 713-719, 2007.

FIGUEREDO, C. M. et al. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. **Oral Health & Preventive Dentistry**, v. 6, n. 1, p. 75-81, 2008.

FISHER, M. A. et al. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 9, 1670-1678, 2008.

FULLER, K.; CHAMBERS, T.J. Localisation of mRNA for collagenase in osteocytic, bone surface and chondrocytic cells but not osteoclasts. **Journal of Cell Science**, v. 108, p. 2221-2230, 1995.

GENCO, R.J. Host responses in periodontal diseases: current concepts. **Journal of Periodontology**, v. 63, p. 338-355, 1992.

GESSER, H.C.; PERES, M.A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, p. 289-293, 2001.

GLADMAN, D. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheumatism**, v. 39, n. 3, p.363-369, 1996.

GOETZL, E.J.; BANDA, M.J.; LEPPERT, D. Matrix metalloproteinases in immunity. **Journal of Immunology**, v. 156, n. 1, p. 1-4, 1996.

GRAVES, D.T.; COCHRAN, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. **Journal of Periodontology**, v. 74, p. 391-401, 2003.

GUALTIEROTTI, R. et al. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, v. 10, n. 1, p. 3-7, 2010.

HANEMAAIJER, R. et al. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor- α and doxycycline. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, p. 31504-31509, 1997.

HAYASHI, J.; MASAKA, T.; ISHIKAWA, I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients. **Infectious and Immunity**, v. 67, p. 417-420, 1999.

HERNÁNDEZ, M. et al. Associations between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. **Journal of Periodontology**, v. 81, n. 11, p. 1644-1652, 2010.

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

IMADA, K. et al. Hormonal regulation of matrix metalloproteinase 9/gelatinase B gene expression in rabbit uterine cervical fibroblasts. **Biology of Reproduction**, v. 56, n. 3, p. 575-

580, 1997.

INGMAN, T. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 23, p. 1127-1132, 1996.

JAWORSKI, C. P. et al. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 1, p. 43-46, 1985.

KAKATI, S.; DOLEY, B.; SARMA, P.K. C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. **Journal of Indian Rheumatology Association**, v. 11, p. 66-70, 2003.

KOBAYASHI, K. et al. Tumor necrosis factor- α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL- RANK interaction. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 191, p. 275-286, 2003.

KOBAYASHI, T. et al. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc γ receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. **Journal of Periodontology**, v.78, p.467-474, 2007.

KORNMAN, K.S.; PAGE, R.C.; TONETTI, M.S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. **Periodontology 2000**, v. 14, p. 33-53, 1997.

KRISHNAN, S.; CHOWDHURY, B.; TSOKOS, G.C. Autoimmunity in systemic lupus erythematosus: integrating genes and biology. **Seminars in Immunology**, v. 18, p. 230-243, 2006.

LAUGISCH, O. et al. Periodontal pathogens affect the level of protease inhibitors in gingival crevicular fluid. **Molecular and Oral Microbiology**, v. 27, n. 1, p. 45-56, 2012.

LEPPILAHTI, J.M. et al. Oral rinse MMP-8 point-of-care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. **Oral Diseases**, v. 17, p. 115-122, 2011.

MARBAIX, E. Progesterone regulates the activity of collagenase and related gelatinases A and B in human endometrial explants. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, v. 89, n. 24, 11789-11793, 1992.

MARQUES, C.P.C. et al. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 183, p. 187-192, 2015.

MARQUES, C.P.C. et al. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. **Cytokine**, v. 85, p. 165–170, 2016.

MEYER, U. et al. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 29, p. 153–158, 2000.

MCGEE, S.; HIRSCHMANN, J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. **International Archives of Medicine**, v. 168, n. 10, p. 1034-1046, 2008.

MIRZAYAN, M. J.; SCHMIDT, R. E.; WITTE, T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 39, n. 12, p. 1316-1319, 2000.

MICELI, V.C. et al. Condições clínicas e níveis de IL1 em pacientes adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Periodontia**, v. 16, n. 4, p. 21–27, 2006.

MUNOZ, L.E. et al. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 17, n. 5, p. 371-375, 2008.

MUTLU, S. et al. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 21, p. 158-161, 1993.

NAGLER, R. M. et al. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 8, p.770–722, 1999.

NOVO, E. et al. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. **Journal of Periodontology**, v. 70, p. 185-188, 1999.

O'LEARY, T.J.; DRAKE, R.B.; NAYLOR, J.E. The plaque control record. **Journal of Periodontology**, v. 43, n. 1, p. 38, 1972.

PAJU, S.; SCANNAPIECO, F. A. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. **Oral Diseases**, v. 13, n. 6, p. 508-512, 2007.

PAYNE, J.B. et al. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. **Journal of American Dental Association**, v. 142, n. 3, p. 262-273, 2011.

PESSOA, L.; GALVÃO, V.; SANTOS-NETO, L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: Suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. **Medical Hypotheses**, v. 77, n. 2, p. 286 – 289, 2011.

PRYOR, B.D.; BOLOGNA, S.G.; KAHL, L.E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheumatism**, v. 39, n. 9, p. 1475-1482, 1996.

PUSSINEN, P. J. et al. Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 2402-2412, 2007.

RAM, M.; SHERER, Y.; SHOENFELD, Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. **Journal of Clinical Immunology**, v. 26, n. 4, p. 299-307, 2006.

RHEN, T.; CIDLOWSKI, J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1711-1723, 2005.

RIBBENS, C. et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 2, p. 161-166, 2002.

RICHARDSON, D.W.; DODGE, G.R. Dose-dependent effects of corticosteroids on the expression of matrix-related genes in normal and cytokine-treated articular chondrocytes. **Inflammation Research**, v. 52, p. 39-49, 2003.

ROBAK, E. et al. Circulating total and active metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with systemic lupus erythematosus. **Mediators of Inflammation**, v. 1, p.1-7, 2006.

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

RYAN, M.E.; GOLUB, L.M. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy **Periodontology** 2000, v. 24, p. 226-238, 2000.

RUIZ-IRASTORZA, G.; DANZA, A.; KHAMASHTA, M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. **Rheumatology (Oxford)**, p.51, n. 7, 1145-1153, 2012.

SATO, E.I. et al. Consenso brasileiro para o tratamento de lupus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 42, n. 6, p. 363-370, 2002.

SETE, M.R.C.; FIGUEREDO, C. M. S.; SZTAJNBOK, F. Periodontitis and systemic lupus erythematosus. **Revista Brasileira Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 165-170, 2016.

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.

SCHIFFERLE, R.E. et al. Activation of serum complement by polysaccharide-containing antigens of *Porphyromonas gingivalis*. **Journal of Periodontal Research**, v. 28, p. 248-254, 1993.

SCIASCIA, S. et al. Systemic lupus erythematosus and infections: Clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 2, p.157-163, 2012.

SILVA, N. et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, p. 206–214, 2008.

SOCRANSKY, S.S. et al. ‘Checkerboard’ DNA–DNA hybridization. **BioTechniques**, v. 17, p. 788–792, 1994.

SOCRANSKY, S.S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 25, n. 2, p. 134-144, 1998.

SORSA, T.; TJADERHANE, L.; SALO, T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. **Oral Diseases**, v. 10, p. 311-318, 2004.

SOUZA, A.A. **Condições periodontais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da UERJ, como requisito para obtenção do título de Doutora em Periodontia, Rio de Janeiro; 2006. p. 70.

SOUZA, D.C.; SANTO, A.H.; SATO, E.I. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. **Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 3, p. 496-503, 2012.

STAPLES, P.J. et al. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheumatism**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 1974.

STEFFENS, J. P. et al. Review on periodontal disease and metabolic control of diabetes mellitus. **Revista Médica de Chile**, v. 138, n. 9, p. 1172-1178, 2010.

TAN, E.; COHEN, M.A.S.; FRIEN, J.F. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). **Arthritis Rheumatism**, v. 25, p.1271-1277, 1982.

TAN, T.C. et al. Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Population. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n.4, p.759-769, 2012.

TAWSE-SMITH, A. Age and oral health: current considerations. **Brazilian Oral Research**, v. 21, n. spe, p. 29-33, 2007.

TELES, R.P. et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. **Journal of Periodontology**, v. 81, n. 1, p. 89–98, 2010.

TELLES, R.W. et al. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. **Rheumatology International**, v. 33, n. 2, p. 467-473, 2013.

TERVAHARTIALA, T. et al. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. **Journal of Dental Research**, v. 79, p. 1969-1977, 2000.

TSAO, P.B.; GROSSMAN, J.M. The genetics of human systemic lupus erythematosus. **Current Rheumatology Reports**, v. 3, n. 3, p. 183-190, 2001.

TUTER, G. et al. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, p. 1011–1015, 2005.

UMBELINO, A.A. Jr. et al. Achados bucais e laboratoriais em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 6, p. 479–486, 2010.

VOGEL, R.I. Periodontal disease associated with amegakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. **Journal of Periodontology**, v. 52, n. 1, p. 20-23, 1981.

WAHLGREN, J. et al. Expression and induction of collagenases (MMP-8 and -13) in plasma cells associated with bone-destructive lesions. **Journal of Pathology**, v.194, p. 217-224, 2001.

WANG, Y. et al. *Porphyromonas gingivalis* lipids inhibit osteoblastic differentiation and function. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 9, p. 3726–3735, 2010.

WANG, C.Y. et al. β 2-Glycoprotein I-Dependent anti-Cardiolipin antibodies associated with Periodontitis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 8, p.995-1004, 2015.

WILLIAMS, R.C. Periodontal disease. **New England Journal of Medicine**, v. 322, p. 373-382, 2004.

WOLF, E.M.; RATEITSCHAK, K.H. **Atlas de Periodontia**. 3^a. Ed. Editora: Artmed. 532p. 2006.

YAKOB, M. et al. Associations of periodontal microorganisms with salivary proteins and MMP-8 in gingival crevicular fluid. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 39, p. 256–263, 2012.

ZHOU, J.; ZHANG, J.; CHAO, J. *Porphyromonas gingivalis* promotes monocyte migration by activating MMP-9. **Journal of Periodontal Research**, v. 47, p. 236–242, 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

Título do protocolo de pesquisa: Análise de bactérias e parâmetros relacionados com a doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Pesquisadora: Larissa Costa Pessoa

Cargo/função: Cirurgiã-Dentista (CRO-DF 8617)

Avaliação do risco da pesquisa*:

() Sem risco (X) Risco mínimo () Risco médio () Risco baixo () Risco maior

* Probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo.

II – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo que avaliará pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e pacientes sem LES quanto a presença de uma infecção que pode levar à perda do dente (doença periodontal). Esta doença manifesta-se como uma infecção na gengiva e nos tecidos que sustentam os dentes. Regiões com inflamação e infecções bucais devem ser avaliadas, pois podem ser um foco comprometedor da saúde como um todo no organismo.

Para análise, uma amostra do fluido da gengiva será necessária, sendo necessário verificar ainda uma amostra de sangue, pois o LES pode promover alterações sanguíneas compatíveis com a doença. Serão avaliados marcadores que podem estar relacionados com a doença periodontal e com o LES. Esses exames poderão trazer informações importantes a respeito das condições de saúde envolvendo infecção bucal.

Assim, o objetivo desta pesquisa é saber, se pacientes com LES possuem maiores fatores associados com a doença periodontal que pacientes sem LES, demonstrando a importância da atuação odontológica voltado também a esses pacientes.

2. Procedimentos que serão realizados:

A senhora será avaliada pelo médico que preencherá um questionário com informações do lúpus. Será solicitado um exame de sangue, sem custo da coleta e da análise, a ser realizado quando solicitado por nossa equipe e deverá ser realizado no prazo determinado. Esse exame de sangue incluirá a análise de parâmetros convencionais de rotina, assim como marcadores específicos para a pesquisa. O exame da gengiva será realizado em período a ser estabelecido, de acordo com a disponibilidade da clínica. Os exames e análise do material da gengiva também não terão custo do procedimento.

A avaliação odontológica constará de exame clínico bucal completo, para avaliar se todas as estruturas da boca estão saudáveis, e de um exame periodontal específico, em que irá constar de avaliação do grau de comprometimento das estruturas que suportam o dente. Radiografias serão solicitadas previamente ao exame clínico, sem custo da realização do exame. Fotografias serão realizadas intrabucais e extrabucais, como parte das documentações.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Durante exame periodontal, pode haver sangramento e incômodo decorrente da gengiva inflamada, no entanto, essa é uma situação previsível quando há inflamação e necessária para análise da condição gengival. A coleta de amostra do fluido da gengiva será realizada com um papel pequeno absorvente esterilizado, cujo procedimento não causa desconforto.

Em relação ao exame de sangue, o procedimento será realizado por profissionais capacitados para coleta, porém pode haver um leve incômodo durante inserção da agulha para coleta de sangue. No entanto, os profissionais terão todo cuidado para evitar o mínimo de desconforto.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

A senhora terá a possibilidade de obter informação sobre sua condição bucal por meio dos exames clínico e radiográfico. Todas as pacientes com lúpus e sem lúpus que participarão da pesquisa receberão tratamento de gengiva para eliminação da infecção e receberão orientações para maiores cuidados bucais. Além disso, o exame de sangue permitirá verificar sua condição em geral de saúde. Caso esta pesquisa obtenha dados esperados significativos, a identificação da doença periodontal como foco de infecção relevante no tratamento do lúpus, poderá contribuir para haver um setor de atendimento odontológico de rotina dentro do setor de Reumatologia, tendo em vista a sua importância para a saúde do paciente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Os exames a serem realizados utilizarão de técnicas atualizadas para diagnóstico. Não há procedimentos alternativos mais vantajosos para esse intuito.

III – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Assegurado da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade da assistência no HUB/Reumatologia e Odontologia, por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
5. Não haverá a viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa, tendo em vista que o risco para a saúde é mínimo neste estudo.

IV- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:

- 1) Larissa Costa Pessoa (aluna pesquisadora) – (61) 8404-9695
- 2) Profª. Dra. Adriana Passanezi Sant’Ana (orientadora): Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Al. Otávio Pinheiro Brisolla 9-75. Disciplina de Periodontia - Departamento de Prótese. Tel.: (14) 32358278
- 3) Prof. Dr. Leopoldo Luiz Santos Neto (co-orientador)/ SGAN quadra 605, Av. L2 – Asa norte. Tel.: 3448-5568

Eu, _____, RG.: _____, declaro que, após ter lido e/ou ouvido o presente documento, ter entendido o que me foi explicado e consinto participação no presente Protocolo de Pesquisa.

Data: ____/____/____

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura da pesquisadora: Larissa Costa Pessoa

Obs.: Esse documento será apresentado em duas vias. Uma deverá ficar com o participante da pesquisa e a outra ficará com a pesquisadora.

APÊNDICE B – Dados complementares dos grupo LES-I e LES-A

Pacientes LES-I	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
1	0	x	0	x	x	X	12	x	0	cutâneo e articular	prednisona 5mg, vit. D
2	0	x	0	x	x	X	9	x	0	cutâneo e hematológico	nega uso de medicações
3	0	x	0	x	x	X	10	x	1	cutâneo, articular, hematológico	prednisona 5mg, azatioprina 50mg, Hidroxicloroquina 400mg, vit D
4	0	x	0	x	x	X	11	x	0	cutâneo e renal	Hidroxicloroquina 400mg, omeprazol, vit D
5	2	anti-DNA +	0	X	x	X	10	X	1	cutâneo e articular	Hidroxicloroquina 400mg
6	2	C3 e c4 baixos	0	x	x	X	13	x	1	renal e articular	Hidroxicloroquina 200mg, azatioprina 50mg
7	2	anti-DNA +	1	Falência gonadal prematura (amenorréia secundária antes dos 40 anos)	x	X	21	x	2	cutâneo, articular, hematológico, renal	Hidroxicloroquina 400mg, prednisona 5mg
8	2	anti-DNA +	1	Musculoesquelético (osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem)	x	X	7	Necrose avascular do fêmur, ovário policístico, HAS	2	cutâneo, renal, serosite, articular	losartana 50mg, azatioprina 100mg, atenolol 50mg, Hidroxicloroquina 400, cálcio + vit D
9	0	x	0	x	x	X	12	x	2	cutâneo, articular, hematológico, déficit cognitivo	difosfato de cloroquina 250mg
10	0	x	0	x	x	X	20	HAS	2	serosite, renal, cutâneo, articular	atenolol 100mg, losartana 100mg, prednisona 5mg
11	0	x	0	x	x	X	2	x	1	articular	prednisona 20mg, cálcio + vit D, hidroxicloroquina 200mg, Daflon 500mg
12	0	x	0	x	x	X	11	x	2	articular, renal, vasculite, cutâneo, úlceras orais, rash malar	azatioprina 50mg, difosfato de cloroquina 250mg, prednisona 5mg, nifedipina 5mg, cálcio e vitamina D

Pacientes LES-I	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
13	0	x	1	Neuropsiquiátrico (convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonv. Por + de 6 meses	x	X	29	x	1	cutâneo, articular, renal	enalapril 10mg, prednisona 5mg, Hidroxicloroquina 400mg, vit D, lamotrigina 25mg, micofenolato de mofetila 500mg
14	2	novo rash cutâneo	0	x	x	X	11	x	2	cutâneo e articular	Hidroxicloroquina 400, metotrexate 10mg, ácido fólico 5mg, fluoxetina 20mg, ciclobenzaprina 5mg, omeprazol 20mg, cálcio e vitamina D, prednisona 5mg
15	2		0	x	x	X	6	x	2	articular e renal	Hidroxicloroquina 400, azatioprina 150mg, losartana 75mg, lexapro 15mg, omeprazol 20mg
16	0	x	0	x	x	X	11	x	1	cutâneo e articular	Difosfato de Cloroquina 250mg, prednisona 5mg
17	2	anti-DNA +	0	x	x	X	20	x	2	serosite, vasculine, cutâneo, miopatia, articular	azatioprina 100mg, Hidroxicloroquina 400mg
18	2		0	x	x	X	5	Cistos pulmonares	2	cutâneo, articular, renal, leucopenia, complemento baixo e linfopenia	azatioprina 150mg, Hidroxicloroquina 400mg, prednisona 2,5mg, cálcio e vitamina D
19	0	x	0	x	sim	20 anos	21	x	1	cutâneo, hematológico, articular	Difosfato de Cloroquina 250mg, metotrexate 2,5mg, ác. Fólico, cálcio + vit D, alendronato sódico 10mg
20	2	C3 e c4 baixos	0	x	x	X	5	x	1	articular e cutâneo	Hidroxicloroquina 400mg, prednisona 5mg, Metotrexate 2,5mg, ác. Fólico, cálcio + vit D

Pacientes LES-I	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
21	2	C3 e c4 baixos	0	X	x	X	2	X	1	articular	Azatioprina 100mg, prednisona 2,5mg, Hidroxicloroquina 400mg
22	0	x	0	X	x	X	16	X	0	cutâneo e articular	Hidroxicloroquina 400mg
23	2	anti-DNA +	0	X	x	X	3	epilepsia	2	cutâneo, articular, hematológico, serosite	prednisona 5mg, cálcio + vitamina D, Ácido fólico 5mg, metotrexate 15mg, lamotrigina 100mg, Depakene 250mg
24	2	anti-DNA +	0	X	x	X	25	X	1	cutâneo, renal, articular	Captopril 12,5mg, vit D
25	2	Alopécia	1	Dermatológico (alopécia cicatricial crônica)	x	X	13	HAS	2	cutâneo, articular, alopecia	micofenolato de mofetila 2g, prednisona 10mg, Hidroxicloroquina 400, enalapril 20mg, atenolol 25mg, natrilex 1,5mg, cálcio e vitamina D
26	0	x	0	X	x	X	18	X	1	articular, pulmonar	Nimesulida 100mg
27	1	leucopenia	0	X	x	X	8	X	0	cutâneo e articular	difosfato de cloroquina 150mg, zolpidem 10mg, omeprazol 20mg
28	2	C3 e c4 baixos	0	X	x	X	11	X	2	cutâneo, articular, renal, pericardite, pleurite	Prednisona 5mg, Azatioprina 100mg, losartana 50mg, Hidroxicloroquina 200mg, sinvastatina, cálcio + vit D
29	2	anti-DNA +	4	Ocular (catarata secundária à corticoterapia); Neuropsiquiátrico (disfunção cognitiva, psicose maior definida por distúrbios graves); Falência gonadal prematura (amenorréia secundária antes dos 40 anos)	x	X	7	Bipolar, HAS, catarata	1	cutâneo, articular, neurológico, serosite, anemia hemolítica, alopecia, úlceras orais, renal (classe 4)	micofenolato de mofetila 2g, Enalapril 5mg, Depakene 1500, Risperidona 4mg, Omeprazol 20mg, cálcio e vitamina D, prednisona 5mg,

Pacientes LES-A	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou de fumar	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
30	4	C3,C4 baixo, anti-DNA +	0	x	x	x	6	x	1	articular e renal	micofenolato de mofetila 500mg, hidroxicloroquina 400mg, Losartana 50mg, cálcio + vit. D, prednisona 5mg
31	4	C3,C4 baixo, anti-DNA +	0	x	sim	3 anos	9	x	1	cutâneo e articular	prednisona 5mg, cálcio + Vit. D, hidroxicloroquina 400mg, losartana 50mg
32	6	hematúria + anti-DNA +	0	x	x	x	4	x	1	cutâneo e renal	cálcio + vit. D, micofenolato de mofetila 500mg, hidroxicloroquina 400mg, prednisona 5mg
33	4	C3,C4 baixo, anti-DNA +	2	Neuropsiquiátrico (Neuropatia craniana) e Falência gonadal prematura (amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade)	x	x	5	HAS	2	SNC (psicose), neuropatia periférica, hematológico, artrite, cutâneo	amitriptilina 25mg, fluoxetina 40mg, enalapril 40mg, difosfato de cloroquina 250mg
34	8	Alopécia, artrite, úlceras mucosas	1	Dermatológico (alopécia cicatricial crônica)	x	x	13	HAS	2	cutâneo, articular e renal	micofenolato de mofetila 2g, prednisona 10mg, hidroxicloroquina 400mg, enalapril 20mg, atenolol 25mg, natrilix SR 1,5mg, cálcio e vitamina D
35	8	alopécia, c3 e c4 baixos, anti-DNA +	1	Dermatológico (alopécia cicatricial crônica)	x	x	7	x	1	cutâneo, articular e renal	micofenolato de mofetila 2g, prednisona 10mg, enalapril, cálcio + vit. D
36	4	Novo rash cutâneo, alopecia	1	Dermatológico (alopécia cicatricial crônica)	X	X	7	HAS	1	cutâneo e articular	Prednisona 5mg, HCQ 400mg, losartana 50mg

Pacientes LES-A	SLEDAI	Crítério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
37	13	Hematúria, piúria, pleurite, anti-DNA +, leucopenia	0	x	x	x	6	x	2	articular, cutâneo, renal, pulmonar	prednisona 20mg, cálcio + vit. D, hidroxicloroquina 400mg, omeprazol 40mg, metotrexate
38	7	pericardite, trombocitopenia, anti-DNA +, c3 e c4 baixos	1	Pulmonar (Hipertensão pulmonar)	x	x	5	x	2	cutâneo, hematológico, articular	prednisona 20mg, cálcio + vit. D, ciclofosfamida
39	6	proteinúria, anti-DNA +, c3 e c4 baixos	0	x	x	x	10	HAS	1	cutâneo, articular, renal. SNC	azatioprina 50mg, sinvastatina 20mg, prednisona 5mg, enalapril 20mg, omeprazol 20mg, cálcio + vit. D, anlodipina 10mg
40	10	Hematúria, proteinúria, anti-DNA +	1	Falência gonadal prematura (amenorréia secundária antes dos 40 anos)	x	x	7	HAS	1	renal, articular, hematológico	prednisona 20mg, enalapril 40mg, losartana 100mg, azatioprina 200mg, sinvastatina 20mg, hidroxicloroquina 400mg, cálcio e vitamina D
41	8	proteinúria, alopecia, c3 e c4 baixos	1	Renal (taxa de filtração glomerular < 50%)	x	X	10	x	1	cutâneo, alopecia, articular, renal, hematológico	prednisona 5mg, Cloroquina 150mg, ácido fólico, cálcio + vit. D
42	7	proteinúria, leucopenia, anti-DNA +	0	x	x	X	2	x	2	cutâneo e articular	hidroxicloroquina 400mg, prednisona 30mg, complexo B, ácido fólico, cálcio + vit. D
43	3	leucopenia, c3 e c4 baixos	2	Dermatológico (alopécia cicatricial crônica) + (cicatriz extensa ou paniculite em local diferente do couro cabeludo)	x	X	15	x	2	articular, cutâneo, vasculite	micofenolato de mofetila 2g, hidroxicloroquina 400mg, enalapril 10mg, omeprazol 20mg, ciclobenzaprina 10mg

44	12	vasculite, anti-DNA +, c3 e c4 baixos	0	x	x	X	3	x	1	renal, articular, cardíaco	prednisona 80mg, hidroxicloroquina 400mg, pulsoterapia ciclofosfamida (1x/mês), cálcio + vit. D
Pacientes LES-A	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex- fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
45	10	vasculite, c3 e c4 baixos	1	Dermatológico (ulceração cutânea - não por trombose - por mais de 6 meses)	x	X	5	x	1	renal, articular	prednisona 20mg, metotrexate, enalapril, paracetamol, puran T4, cálcio + vit. D
46	6	hematúria, anti-DNA +	0	x			10	x	2	articular, renal, hematológico	prednisona 10mg, Adalat R 20mg, cálcio e vit. D
47	15	hematúria, proteinúria, piúria, anti- DNA, leucopenia	0	x	x	X	1	endometriose	1	cutâneo, articular e renal	Omeprazol, metaclopramida 10mg, prednisona 5mg, ácido fólico 5mg, omeprazol 20mg, hidroxicloroquina 400mg, cálcio + vit. D,
48	8	piúria, c3 e c4 baixos, anti- DNA +	0	x	x	X	15	HAS	1	Articular	deflazacorte, hidroxicloroquina 400mg, cloridrato de clonidina (anti-hipert.), pantoprazol, naproxeno sódico 550mg,
49	14	artrite, proteinúria, piúria, anti- DNA +	0	x	x	X	6	x	2	articular, hematológico, renal	fluoxetina 20mg, enalapril, prednisona 10mg, metotrexate 2,5mg, ácido fólico 5mg
50	10	alopécia, proteinúria, hematúria	0	x	x	X	1	x	2	articular, renal, alopecia	hidroxicloroquina 400mg, losartana 100mg, prednisona 40mg, cálcio + vitamina D, fluoxetina 20mg, alodipina, sinvastatina, marevan 5mg

51	4	Proteinúria	0	x	X	X	1	x	1	serosite, úlceras orais, alopecia, articular, hematológico, renal	espironolactona 50mg, cálcio + vit. D, nistatina, omeprazol 20mg, marevan 5mg, furosemida 40mg, hidroxycloquina 400mg, prednisona 20mg, sinvastatina 20mg, losartana 25mg, pantogar
Pacientes LES-A	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
52	14	cilindrúria, hematuria, piúria, c3 e c4 baixos	0	x	x	X	1	epilepsia	1	cutâneo, hematológico, articular, miocardite	ácido fólico 5mg, hidroxycloquina 400, depakene 500mg (anti-conv.), azatioprina 150mg, prednisona 10mg, cálcio + vit D
53	4	anti-DNA, c3 e c4 baixos	0	x	x	X	7	x	1	articular, cutâneo	hidroxycloquina 400mg, prednisona 5mg
54	4	C3,C4 baixo, anti-DNA +	0	x	x	X	6	HAS	2	cutâneo, renal	prednisona 5mg, hidroxycloquina 400mg, enalapril 10mg, hidroclorotiazida, cálcio + vit D, escitalopram (anti-depres.)
55	6	hematuria, anti-DNA +	0	x	sim	2 anos	9	depressão	3	hematológico, cutâneo, renal	prednisona 10mg, hidroxycloquina 400mg, metotrexato, cloraxepam, fluoxetina
56	4	C3,C4 baixo, anti-DNA +	0	x	x	X	13	x	1	cutâneo, articular, alopecia, renal	prednisona 30mg, azatioprina 100mg, cálcio e vitamina D, omeprazol 20mg
57	6	piúria, anti-DNA +	1	musculoesquelético (artrite deformante ou erosiva) no exame físico	x	X	9	x	1	cutâneo, renal, articular	Prednisona 7,5mg, cálcio + vit D, hidroxycloquina 400mg

58	4	anti-DNA, c3 e c4 baixos	0	0	X	X	9	IAM em 2009	2	cutâneo e articular	Prednisona 10mg, difosfato de cloroquina 150mg, metotrexate 15mg, aspirina, furosemida 40mg, vastarel 25mL, ivabradina 5mg, omperazol 20mg, enalapril, ác. Fólico 5mg, cálcio + vit D, digoxina 2,5mg
Pacientes LES-A	SLEDAI	Critério alterado	SLICC	Dano registrado	Ex-fumantes	Tempo que parou	Tempo de LES	Doenças não excludentes	Internação de 2014 a 2015	Acometimento principal do LES	Medicações
59	12	artrite, úlceras orais, alopecia, c3 e c4 baixos, pleurite	0	x	x	X	1	x	2	articular, alopecia, úlceras orais	prednisona 10mg
60	20	hematúria, proteinúria, piúria, novo rash cutâneo, alopecia, pericardite, c3 e c4 baixos	2	Vascular periférico (claudicação persistente por 6 meses) + Renal (proteinúria $\geq$ 3,5g / 24h)	X	X	4	HAS	2	renal, articular, cutâneo, hematológico	prednisona 20mg

ANEXOS

ANEXO A
CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO DO LES PARA O COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA

Critérios	Definição
1. Eritema malar ("rash" malar)	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, com tendência a poupar as pregas nasolabiais
2. Erupção discóide	Placas eritematosas com escamas queratóticas aderentes e espículas córneas foliculares. Pode haver cicatriz atrófica nas lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea, como resultado de uma reação incomum à luz solar, pela história do paciente ou pela observação do médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, habitualmente indolor, observada por um médico
5. Artrite	Artrite não-erosiva com acometimento de duas ou mais articulações periféricas caracterizada por hipersensibilidade, tumefação ou derrame
6. Serosite	Pleurite – relato de dor pleurítica ou atrito escutado por um médico ou evidência de derrame pleural OU Pericardite – documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidências de derrame pericárdio
7. Distúrbio renal	Proteinúria persistente: maior que 0,5g/dia ou maior que 3+ OU Cilindros celulares – podem ser hemáticos, de hemoglobina, granulares, tubulares ou mistos
8. Distúrbio neurológico	Convulsões na ausência de medicamentos responsáveis ou distúrbios metabólicos conhecidos ou desequilíbrio eletrolítico OU Psicose na ausência de medicamentos responsáveis ou distúrbios metabólicos conhecidos ou desequilíbrio eletrolítico
9. Distúrbio hematológico	Anemia hemolítica com reticulocitose OU Leucopenia <4.000/ μ L em duas ou mais ocasiões Linfopenia <1.500/ μ L em duas ou mais ocasiões OU Trombocitopenia <100.000/ μ L na ausência de drogas causadoras
10. Distúrbio imunológico	Anti-dsDNA: anticorpo para DNA nativo em título anormal OU Anti-SM: presença de anticorpo contra o antígeno nuclear SM OU Anticorpos antifosfolípides: níveis anormais de anticorpos IgM ou IgG anticardiolipina ou teste positivo para anticoagulante lúpico ou VDRL falso-positivo por pelo menos 6 meses e confirmada por imobilização de <i>Treponema pallidum</i> ou teste de absorção do anticorpo fluorescente para treponema
11. Anticorpo antinuclear	Um título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou ensaio equivalente em qualquer momento no tempo e na ausência de medicamentos sabidamente associados com a síndrome "lúpida induzida por medicamento"

** A classificação se baseia em 11 critérios. Com a finalidade de identificar os pacientes nos estudos clínicos, pode-se dizer que uma pessoa sofre de LES se estiver presente um conjunto de 4 ou mais dos 11 critérios, em série ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação.*

ANEXO B

SLEDAI - Índice de atividade de doença em pacientes com LES.

peso	Intercorrência	Definição
8 []	Convulsão	Início recente, excluindo-se outras causas - (metabólica, infecciosa, uso de drogas, etc..)
8 []	Psicose	Distúrbio grave na percepção da realidade : alucinações, incoerências, pensamento ilógico, bizarro e desorganizado, comportamento catatônico. Excluir uremia e uso de drogas.
8 []	Síndrome orgânica cerebral	Função mental alterada com comprometimento da orientação, memória e outras funções intelectuais, com início rápido e flutuações do quadro clínico. Inclui turvação da consciência com redução da capacidade de concentração, distúrbio da percepção, incoerência na fala, insônia ou hipersonia diurna, com aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou uso de drogas
8 []	Distúrbios visuais	Modificações retinianas do LES: presença de corpos citóides, hemorragias retinianas , exsudatos serosos ou hemorrágicos da coroide ou neurite óptica. Excluir hipertensão, infecção ou uso de drogas
8 []	Distúrbios dos pares cranianos	Neuropatia sensitiva ou motora envolvendo pares cranianos
8 []	Cefaléia lúpica	Cefaléia intensa persistente Pode ser do tipo vascular mas não responde aos tratamentos habituais.
8 []	A.V.C.	Acidente vascular cerebral (A.V.C.) de acometimento recente. Excluir aterosclerose
8 []	Vasculite	Úlceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infartos peniungueais, hemorragias subungueais, biópsia sugestiva de vasculite.
4 []	Artrite	Mais de duas articulações acometidas, com dor e sinais flogísticos (calor, rubor e edema).
4 []	Miosite	Mialgia ou fraqueza proximal, associada a elevação da creatinofosfocinase, aldolase, ou eletromiografia ou biópsia muscular sugestivas.
4 []	Cilindrúria	Cilindros hemáticos ou céreos no sedimento urinário.
4 []	Hematúria	Mais de cinco hemácias por campo no sedimento urinário. Excluir litíase, infecção e outras causas.
4 []	Proteinúria	Mais de 0,5g em 24 horas ou aumento de mais de 0,5g/24h em relação a contagens basais.
4 []	Piúria	Mais de cinco leucócitos por campo no sedimento urinário. Excluir infecção.
2 []	Novo "rash" cutâneo	"Rash" do tipo inflamatório de início recente ou recorrente
2 []	Alopécia	Alopécia difusa ou localizada de início recente ou recorrente
2 []	Úlceras mucosas	Úlceras orais ou nasais de início recente ou recorrente
2 []	Pleurite	Dor pleurítica com atrito, derrame ou espessamento pleural
2 []	Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos um dos componentes: atrito ou derrame
2 []	Complemento baixo	Diminuição do C3, C4 ou CH50
2 []	Anti-DNA	Aumento de 25% acima dos valores de referência.
1 []	Febre	>37, 7°C. Excluir infecção.
1 []	Trombocitopenia	< 100 000 plaquetas/mm ³
1 []	Leucopenia	< 3000 leucócitos/mm ³ . Excluir efeito de drogas

FICHA DE COLETA DE DADOS
SLEDAI

NOME DATA.....

Obs : Considerar os dez dias anteriores à avaliação na definição das intercorrências

TOTAL DE PONTOS – SLEDAI:.....

ANEXO C – SLICC/ACR-DI

SLICC- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-DI*

Escore	Dano
	OCULAR
1	Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia
1	Alteração retinal documentada por oftalmoscopia
1	Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico
	NEUROPSIQUIÁTRICO
1	Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo
1	Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico
1	Convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses
1 (2)	Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento)
1	Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo
1	Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfinteriano retal e urinário)
	RENAL
1	Taxa de filtração glomerular < 50%
1	Proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas
3	Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante)
	PULMONAR
1	Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar)
1	Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia)
1	<i>Shrinking lung syndrome</i> (radiografia)
1	Fibrose pleural (radiografia)
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade
	CARDIOVASCULAR
1	Angina <i>pectoris</i> ou angioplastia
1 (2)	Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento)
1	Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente)
1	Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6)
1	Pericardite por seis meses ou pericardiectomia
	VASCULAR PERIFÉRICO
1	Claudicação persistente por seis meses
1	Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual)
1 (2)	Perda tecidual significativa (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio)
1	Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa
	GASTROINTESTINAL
1 (2)	Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio)
1	Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico
1	Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal
1	Constricção esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto
	MUSCULOESQUELÉTICO
1	Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico
1	Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico
1	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente
1 (2)	Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (escore 2 se mais de um evento)
1	Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea
	DERMATOLÓGICO
1	Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente
1	Cicatriz extensa ou paniculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente
1	Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses
	FALENÇA GONADAL PREMATURA
1	Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade
	DIABETES
1	Requerendo tratamento e independente deste.
	MALIGNIDADE
1 (2)	Documentada por exame patológico, excluindo displasia (escore 2 se mais de um sítio)
	TOTAL

OBSERVAÇÃO - Considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por pelo menos seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de pelo menos seis meses para obterem escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o escore total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercoagulabilidade, HAS, terapêutica do LES e outras co-morbidades.

Nome do paciente: _____

ANEXO D – Termo de Aprovação do CEP – FOB-USP**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-** **PROJETO DE PESQUISA****Título:** Avaliação de parâmetros relacionados à doença periodontal em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 02986412.6.0000.5417**Pesquisador:** Larissa Costa Pessoa**Instituição:** Faculdade de Odontologia de Bauru-USP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****Número do Parecer:** 111.718**Data da Relatoria:** 26/09/2012**Apresentação do Projeto:**

Pacientes diagnosticadas com LES serão avaliadas quanto à atividade do LES e quanto ao dano da doença; e serão subdivididas em dois grupos:

-Grupo LES-A (n= 40): pacientes com LES ativo

-Grupo LES-I (n= 40): pacientes com LES inativo

O grupo controle será constituído por 40 mulheres da mesma faixa etária, sistemicamente saudáveis, selecionadas dentre os pacientes que procuram atendimento nas Clínicas Odontológicas.

Serão avaliados os parâmetros clínicos, microbiológicos e de marcadores relacionados à doença periodontal. Todas as pacientes receberão tratamento periodontal não-cirúrgico.

As condições periodontais das pacientes incluídas nos grupos LES-A, LES-I e controle serão investigadas por meio das medidas de profundidade de sondagem (P.S.), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento do sulco (ISS) e índice de placa (IPI). A perda óssea interproximal será investigada em tomadas radiográficas periapicais obtidas pela técnica do paralelismo.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a condição periodontal de pacientes portadores de LES ativo e inativo e analisar se os níveis de periodontopatógenos subgengivais e marcadores de degradação tecidual e reabsorção óssea no fluido gengival e sangue são maiores em portadores de LES, ativos ou inativos, do que em pacientes saudáveis sistemicamente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Durante exame periodontal, pode haver sangramento e incômodo decorrente da gengiva inflamada, no entanto, essa é uma situação previsível quando há inflamação e necessária para análise da condição gengival. A coleta de amostra do fluido da gengiva será realizada com um papel pequeno absorvente esterilizado, cujo procedimento não causa desconforto. Em relação ao exame de sangue, o procedimento será realizado por profissionais capacitados para coleta, porém pode haver um leve incômodo durante inserção da agulha para coleta de sangue. No entanto, os profissionais terão todo cuidado para evitar o mínimo de desconforto.

Benefícios: As pacientes terão a possibilidade de verificar através do exame clínico e radiográfico, como estão as condições dos dentes e da gengiva. Além disso, o exame de sangue permitirá verificar a análise de sua condição do organismo. Caso esta pesquisa obtenha dados concretos e significativos, a identificação da doença periodontal como foco de infecção relevante para pacientes com LES poderá contribuir para haver um setor de atendimento odontológico de rotina para todo

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9**Bairro:** VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901**UF:** SP **Município:** BAURU**Telefone:** (14)3235-8356**Fax:** (14)3235-8356**E-mail:** mferrari@fob.usp.br

**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-**

paciente com lúpus, tendo em vista a sua importância para a saúde do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um ensaio clínico adequadamente desenhado com critério de inclusão claros, hipótese a ser testada e objetivos bem determinados.

O presente projeto de pesquisa apresenta a hipótese de que pacientes com LES sejam mais susceptíveis a infecções periodontais, favorecendo a instalação de bactérias periodontopatogênicas e consequentemente maior dano periodontal, podendo ser verificado pelos níveis de marcadores de destruição tecidual (MMPs/TIMPs) e de reabsorção óssea (TNF-/RANK-L/OPG). Desta forma, acredita-se que pacientes com LES apresentem uma condição periodontal pior que pacientes sem LES, com valores quantitativos de patógenos periodontais e níveis de marcadores de destruição tecidual e de reabsorção óssea maiores quando comparados a pacientes sem LES.

Serão incluídas neste estudo 80 mulheres em atendimento no Setor de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), de 18 a 45 anos de idade, com diagnóstico de LES, apresentando pelo menos 10 dentes remanescentes na cavidade bucal. As pacientes serão subdivididas em dois subgrupos, de acordo com a atividade da doença: LES-A: lúpus eritematoso sistêmico ativo (n= 40) e LES-I: lúpus eritematoso sistêmico inativo (n= 40). O grupo controle será composto por 40 mulheres de idade compatível com as pacientes incluídas nos grupos experimentais, sistemicamente saudáveis, com no mínimo 10 dentes presentes na cavidade bucal. Serão obtidas imagens radiográficas periapicais de todos os dentes presentes na boca para análise da perda óssea interproximal, com auxílio do programa ImageJ. As pacientes serão avaliadas periodontalmente quanto às medidas de profundidade de sondagem (P.S.), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento do sulco (ISS) e índice de placa no exame inicial e 3 meses após o tratamento periodontal não cirúrgico, constituído de raspagem e alisamento radicular, polimento dental e instrução de higiene bucal. Previamente ao tratamento, serão coletadas amostras de sangue, fluido gengival e biofilme subgengival dos 3 sítios com maior profundidade de sondagem em cada quadrante para identificação e quantificação de periodontopatógenos por meio de análise em PCR em tempo real e determinação dos níveis de marcadores de degradação tecidual e reabsorção óssea no sangue e fluido gengiva

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está claro e abrangente e a declaração do Prof. Dr. Virgílio Galvão (Coordenador da Estomatologia - Universidade Católica de Brasília) autoriza a execução da pesquisa.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O presente trabalho não apresenta pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP acata o parecer do relator.

Esse projeto foi considerado APROVADO. O CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatórios anuais (parciais e finais), conforme o cronograma apresentado. Qualquer alteração na metodologia e/ou título e a inclusão ou exclusão de autores deverá ser prontamente comunicada. Lembramos que na apresentação do relatório final, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação de

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: mferrari@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-

dentes devidamente assinados e rubricados.

BAURU, 01 de Outubro de 2012

Assinado por:
Maria Teresa Atta
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** mferrari@fob.usp.br

ANEXO E – Aprovação

Janus

Universidade de São Paulo

ATA DE DEFESA

Aluno: 25146 - 7059231 - 1 / Página 1 de 1

Ata de defesa pública de Tese do(a) Senhor(a) Larissa Costa de Moraes Pessoa no Programa: Ciências Odontológicas Aplicadas, do(a) Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Aos 04 dias do mês de novembro de 2016, no(a) Anfiteatro da Pós-Graduação realizou-se a Defesa da Tese do(a) Senhor(a) Larissa Costa de Moraes Pessoa, apresentada para a obtenção do título de Doutora intitulada:

"Avaliação clínica e microbiológica relacionada à doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra ao candidato para exposição e a seguir aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Função	Sigla da CPG	Resultado
Adriana Campos Passanezi Sant Ana	Presidente	FOB - USP	Aprovado
Sebastiao Luiz Aguiar Greghi	Titular	FOB - USP	Aprovado
Joni Augusto Cirelli	Titular	UNESP - Externo	Aprovado
Sílvia Helena de Carvalho Sales Peres	Titular	FOB - USP	Aprovado
Lícia Maria Henrique da Mota	Titular	UB - Externo	Aprovado

Resultado Final: Aprovado

Parecer da Comissão Julgadora *

Eu, Fatima Cassador Carvalho _____, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as) examinadores. Bauru, aos 04 dias do mês de novembro de 2016.

Sebastiao Luiz Aguiar Greghi

Joni Augusto Cirelli

Sílvia Helena de Carvalho Sales Peres

Lícia Maria Henrique da Mota

Adriana Campos Passanezi Sant Ana
Presidente da Comissão Julgadora

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

A defesa foi homologada pela Comissão de Pós-Graduação em 08/11/2016 e, portanto, o(a) aluno(a) faz jus ao título de Doutora em Ciências obtido no Programa Ciências Odontológicas Aplicadas - Área de concentração: Reabilitação Oral.

Presidente da Comissão de Pós-Graduação

Guilherme dos R. P. Janson
Presidente da Comissão de
Pos-Graduação da FOB-USP

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
FICHA DO ALUNO

25146 - 7059231/1 - Larissa Costa de Moraes Pessoa

Email: lapessoa@usp.br
Data de Nascimento: 06/12/1985
Cédula de Identidade: RG - 3.211.961 - DF
Local de Nascimento: Distrito Federal
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Cirurgião Dentista - Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central - Distrito Federal - Brasil - 2009
Mestrado: Mestre em Ciências Médicas (1) - Universidade de Brasília - Distrito Federal - Brasil - 2011

Curso: Doutorado
Programa: Ciências Odontológicas Aplicadas
Área: Reabilitação Oral
Data de Matrícula: 23/04/2012
Início da Contagem de Prazo: 23/04/2012
Data Limite para o Depósito: 22/08/2016
Orientador: Prof(a). Dr(a). Adriana Campos Passanezi Sant Ana - 23/04/2012 até 04/11/2016. Email: acpsantana@usp.br
Co-orientador: Prof(a). Dr(a). Leopoldo Luiz dos Santos Neto - 24/10/2012 até 04/11/2016. Email:
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 23/04/2012
Prorrogação(ões): 120 dias
Período de 23/04/2016 até 21/08/2016
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 02/06/2014
Data do Depósito do Trabalho: 22/08/2016
Título do Trabalho: "Avaliação clínica e microbiológica relacionada à doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico"
Data Máxima para Aprovação da Banca: 21/10/2016
Data de Aprovação da Banca: 13/09/2016
Data Máxima para Defesa: 12/12/2016
Data da Defesa: 04/11/2016
Resultado da Defesa: Aprovado

Acesso à dissertação/tese: **'Banco de Teses da USP'**

A titulação é: Somente USP

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013).

Última ocorrência: Titulado em 04/11/2016

Impresso em: 24/11/2016 08:44:35

Fátima Cassador Carvalho
Chefe Administrativo de Serviço
Pós-Graduação FOB-USP

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

FICHA DO ALUNO

25146 - 7059231/1 - Larissa Costa de Moraes Pessoa

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
BAB5725-2/5	Relações Humanas na Prática Docente Universitária	25/04/2012	29/05/2012	60	4	86	A	N	Concluída
BAP5745-4/1	Pesquisa Clínica em Odontologia - Parte 1	06/08/2012	18/11/2012	75	5	100	A	N	Concluída
BAP5758-2/1	Oclusão: Análise Investigativa de sua Aplicabilidade em Periodontia	20/08/2012	02/12/2012	120	8	100	A	N	Concluída
BAP5753-2/3	Fundamentos da Pesquisa Científica e Bioestatística	26/03/2013	06/05/2013	180	12	100	A	N	Concluída
BAP5747-4/1	Orientação de Pesquisas e Fomento em Odontologia - Parte 1	15/04/2013	28/07/2013	75	5	100	A	N	Concluída
BAP5746-4/1	Pesquisa Clínica em Odontologia - Parte 2	18/04/2013	31/07/2013	75	5	100	A	N	Concluída
BAP5748-4/2	Orientação de Pesquisas e Fomento em Odontologia - Parte 2	17/09/2013	30/12/2013	75	5	100	A	N	Concluída
BAP5739-4/2	Pesquisa Laboratorial em Odontologia - Parte 1	19/09/2013	01/01/2014	75	5	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	16	32	49
Estágios:			
Total:	16	32	49

Créditos Atribuídos à Tese: 132

Observações:

1) Curso com validade nacional, de acordo com o disposto na Portaria nº 524, de 29.04.2008.

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Titulado em 04/11/2016

Impresso em: 24/11/2016 08:44:35

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

FICHA DO ALUNO

25146 - 7059231/1 - Larissa Costa de Moraes Pessoa

Comissão julgadora da tese de doutorado:			
NUSP	Nome	Vínculo	Função
592530	Adriana Campos Passanezi Sant Ana	FOB - USP	Presidente
88972	Sebastiao Luiz Aguiar Greggi	FOB - USP	Membro
872615	Joni Augusto Cirelli	UNESP - Externo	Membro
2565133	Silvia Helena de Carvalho Sales Peres	FOB - USP	Membro
9505660	Licia Maria Henrique da Mota	UB - Externo	Membro

Última ocorrência: Titulado em 04/11/2016

Impresso em: 24/11/2016 08:44:35

Fatima Cassador Carvalho
 Chefe Administrativo de Serviço
 Pós-Graduação FOB-USP

Janus

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

CERTIFICADO DE DEFESA

CERTIFICO, para os devidos fins, que Sr(a). Larissa Costa de Moraes Pessoa, número USP 7059231, defendeu em Sessão Pública, no dia 04 de novembro de 2016, no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas do(a) Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, a Tese de Doutorado intitulada:

"Avaliação clínica e microbiológica relacionada à doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico"

CERTIFICO, ainda, que o(a) aluno(a) faz jus ao título de Doutora em Ciências - Área: Reabilitação Oral, tendo sido a ata da Comissão Julgadora homologado pela Comissão de Pós-Graduação, em 08 de novembro de 2016.

Bauru, 24 de novembro de 2016.

Fátima Cassador Carvalho
Chefe Administrativo de Serviço
Pós-Graduação FOB-USP