UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

JULIEN RODRIGUES PIRES

Deposição de imunocomplexos no tecido gengival na presença de periodontite e lúpus eritematoso sistêmico: análise microscópica e por imunofluorescência

BAURU
2019

JULIEN RODRIGUES PIRES

Deposição de imunocomplexos no tecido gengival na presença de periodontite e lúpus eritematoso sistêmico: análise microscópica e por imunofluorescência

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Periodontia no Programa de Ciência Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Periodontia.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Adriana Campos Passanezi Sant´Ana

BAURU

2019

Pires, Julien Rodrigues
Deposição de imunocomplexos no tecido gengival na presença de periodontite e lúpus eritematoso sistêmico: análise microscópica e por imunofluorescência / Julien Rodrigues Pires – Bauru, 2019.

117 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Adriana Campos Passanezi Sant´Ana

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

Assinatura do autor:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: CAAE 74444117.0.0000.5417
Parecer nº: 2.340.969
Data:11/10/2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Ao meu Deus, porque Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele toda a glória ontem, hoje e para sempre. Como o Senhor diz em sua palavra: "Se o Senhor não edificar a casa, em vão trabalham os que a edificam"; tudo isto seria em vão se o Senhor não estivesse comigo.

Ao meu pai, Washington Pires, que se desdobrou em mais essa etapa para conseguir me dar todo o apoio necessário. Só nós sabemos o que enfrentamos nesse período e, estamos aqui, vencendo mais um leão. Entre tantas brigas sua força sempre me impulsiona a ir além.

À minha mãe, Àurea Cristina, que em todo tempo esteve intercedendo por mim e torcendo por meu sucesso. Muito obrigada Àurea Cristina, por não me passar apenas sua genética, mas, também, toda essa paz que você canta para o mundo ouvir.

Ao irmão, Washington Júnior, que sempre se alegra com minhas vitórias.

À minha pequena-grande Deia que com seu jeito doce e pura de ser sempre me deu força para lutar mesmo sem saber, mesmo me querendo só para ela, sempre soube me dividir. Por abrir mão da minha companhia física, mas tenha a certeza que estou sempre com você e toda essa luta e esforço são para o seu futuro também. Minha irmã por destino e, minha melhor amiga por opção.

À minha inspiração na área da Odontologia, Profa. Dra. Larissa Costa de Moraes Pessoa. Não só como profissional, a senhora é um exemplo em todas as áreas da vida. É um privilégio gigantesco estar ao lado da senhora nesta jornada e tê-la como inspiração para poder conhecer Bauru e conseguir alcançar mais um sonho, trilhando seus passos. Espero ser semelhante à senhora como pessoa, mãe, professora e dentista.

À minha orientadora, Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana, se não fosse pela senhora em muitos momentos eu teria desistido dos meus sonhos. Além de orientadora a senhora é a força que me impulsionou a chegar até esta conquista e continua me impulsionando a ir mais longe. Obrigada por não me deixar desistir e por continuar acreditando em mim.

AGRADECIMENTOS

Obrigada a cada um dos professores do departamento de Periodontia da FOB-USP que me inspiram e me fazem amar e repensar na vida acadêmica a cada dia.

À FOB, na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos.

À Seção de Pós-Graduação, na pessoa de sua Presidente, Profa. Dra. Izabel Regina Fischer Rubira de Bullén.

A cada um dos funcionários da Faculdade de Odontologia de Bauru que tanto me ajudaram nesta jornada. Agradeço em especial à Ivânia que com sua força e determinação sempre me impulsiona a alçar voos mais altos e, com seus conselhos e sabedoria sempre me inspirou. Obrigada também à Edilaine, Marcela, Andrea, Hebe, Marcos, Roberto, Alexandre, sem vocês este trabalho não estaria pronto.

Aos funcionários do Instituo Lauro de Souza Lima, obrigada Maria Helena por me ensinar a técnica de congelamento, Débora por todas as manhãs que parava sua rotina para fazer a técnica de imunofluorescência ao meu lado, Dr Adauto pela análise e cada ensinamento que o senhor com sua enorme inteligência e paciência sempre me ensinou, meu muito obrigada.

Agradeço em especial à Prof. Dra Maria Renata do Instituto Lauro de Souza Lima que desde o início foi e é tão solícita às minhas necessidades e foi, praticamente, minha coorientadora neste trabalho, a senhora é uma inspiração para minha vida como dentista e pesquisadora. Muitíssimo obrigada Dra Renata.

Aos meus colegas de turma do mestrado e a todos os colegas dos departamentos de Periodontia, Histologia e Cirurgia da FOB-USP. Essa integração entre as especialidades e entre outras áreas da saúde é o que me inspira a continuar minha pesquisa. Agradeço em especial ao Ricardo que no tempo em que esteve em Bauru foi um ótimo vizinho e um amigo que eu desejo ter para a vida toda, Marco e Samantha pela parceria e dupla ao longo desta jornada e, aos amigos Jéssica, Rafael e Rodrigo que sempre que possível paravam suas ocupações para me ensinarem, vocês me inspiram a continuar.

Obrigada aos amigos e familiares de Brasília, São Paulo, Belo Horizonte, Juiz de Fora e espalhados por esse Brasil à fora. Ficar longe de vocês durante este período foi muito difícil, obrigada Daniela Cristina por cuidar tão bem dos meus amores e por sempre me encorajar.

Meu muito obrigada à cada um dos amigos joias deste interior, graças aos amigos feitos em Bauru eu consegui permanecer. Em especial à Dani, Esmon, Miguel, Ana, Glaucia, Tio Claudio e Tia Marília, vocês são a família que eu precisava neste tempo em Bauru, obrigada pela paciência, amor, pelos almoços e encontros semanais.

Meu agradecimento mais que especial a todas as pacientes que me confiaram à responsabilidade de cuidar dos seus sorrisos durante este período, sem vocês não teria pesquisa alguma. Cada uma de vocês marcaram de forma muito especial a minha vida.

A todos, que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui e alcançasse mais uma etapa de minha vida, deixo aqui o meu mais sincero carinho e agradecimento. Que Deus abençoe a cada um de vocês.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

"Confie no Senhor de todo o seu coração e não se apoie em seu próprio entendimento; reconheça o Senhor em todos os seus caminhos e ele endireitará as suas veredas. Pois o Senhor é quem dá sabedoria; de sua boca procedem o conhecimento e o discernimento. "

Provérbios de Salomão 3:5,6; 2:6

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que se caracteriza pela formação de complexos antígeno-anticorpo que se depositam em diferentes tecidos, levando ao dano tecidual, incluindo os tecidos periodontais. Embora alguns estudos tenham demonstrado possível associação entre LES e doença periodontal, os mecanismos patogênicos envolvendo as duas condições ainda não foram esclarecidos. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a deposição de complexos imunes no tecido gengival de indivíduos diagnosticados com LES comparativamente a indivíduos saudáveis sistemicamente. Foram incluídas no estudo 50 mulheres de 20 a 65 anos de idade, sendo 25 com diagnóstico de LES (grupo LES+) e 25 sistemicamente saudáveis (grupo LES–). O exame periodontal incluiu as medidas de profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa (IPl). A distância da junção cemento-esmalte à crista óssea alveolar (JCE-CA) foi avaliada em radiografias panorâmicas obtidas no exame inicial. Biópsias de tecido mole gengival dos primeiros quinze pacientes submetidos a tratamento cirúrgico periodontal, em cada grupo, as quais foram analisadas por microscopia ótica e por imunofluorescência direta para investigação da deposição de complexos antígeno-anticorpo. Não houve diferenças significantes entre os grupos ($p > 0,05$; Mann Whitney) em relação à idade, etnia, fumo, índice de massa corporal (IMC), consumo de anti-hipertensivos e anticoncepcionais orais. Onze pacientes (44%) apresentavam LES ativo (LES-A) e quatorze (56%) pacientes apresentavam LES inativo (LES-I), com diferenças significativas entre esses subgrupos em relação ao consumo diário de prednisona ($p= 0,049$; Mann Whitney), alterações no sistema respiratório ($p= 0,03$; Chi-quadrado), níveis elevados de anticorpos séricos anti-DNA ($p= 0,02$; Chi-quadrado) e diminuídos de C4 ($p= 0,02$; Chi-quadrado), com maior proteinúria no grupo LES-A ($p= 0,008$; Chi-quadrado). Piores condições periodontais ($p< 0,05$; Mann Whitney), especialmente nas medidas de P.S., NIC e ISG foram observadas no grupo LES–. Menor NIC foi observado em pacientes que faziam uso de doses baixas (<10 mg/dia) de prednisona do que em participantes que utilizavam doses mais altas. Houve correlação negativa entre perda dentária e dose diária de prednisona no grupo LES-A ($p= 0,038$; teste de correlação de Spearman). Houve marcação por imunofluorescência significativamente maior de IgM ($p= 0,03$; Mann Whitney) e de complexos imunes de uma forma geral ($p= 0,01$; Mann Whitney) em biópsias gengivais no grupo LES+ do que no grupo LES–. Os resultados obtidos sugerem que as condições periodontais de pacientes com LES são melhores do que

aquelas observadas em pacientes sistemicamente saudáveis, provavelmente devido ao uso contínuo de imunossupressores. Pacientes com LES apresentam maior deposição de complexos antígeno-anticorpo no tecido gengival do que pacientes saudáveis sistemicamente, sugerindo que biópsias gengivais podem ser consideradas no diagnóstico complementar de LES.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; periodontite; perda óssea; auto-imune, imunofluorescência.

ABSTRACT

Deposition of immune complexes in gingival tissue in the presence of periodontitis and systemic lupus erythematosus: microscopic and immunofluorescence analysis

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder characterized by the deposition of antigen-antibody complexes in different tissues, leading to tissue injury, including in periodontal tissues. Although some studies have suggested a possible association between SLE and periodontal disease, underlying pathogenic mechanisms are not fully understood. The primary goal of this study was to investigate the deposition of immune complexes at gingival tissues of SLE patients compared to systemically healthy ones. It was included in the study 50 women, 20 to 65 years old, including 25 diagnosed with SLE (group SLE+) and 25 systemically healthy (group SLE-). Probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), full-mouth gingival bleeding index (GBI) and plaque-index (PlI) were investigated. The distance of cementum-enamel junction (JCE) and alveolar crest (AC) in panoramic X-ray images were obtained at baseline. Gingiva soft tissue biopsies were obtained from the first 15 patients submitted to surgical periodontal treatment in each group. Samples were analyzed by optical microscopy and direct immunofluorescence to investigate the deposition of antigen-antibody complexes. No significant differences ($p > 0.05$; Mann Whitney) were founded between groups according to age, ethnicity, smoking, body mass index, anti-hypertensive and oral contraceptives consumption. Eleven (44%) patients were diagnosed with active SLE (SLE-A) and fourteen (56%) with inactive SLE (LES-I), with significant differences between them in the mean daily intake of prednisone ($p = 0.049$; Mann Whitney), prevalence of respiratory alterations ($p = 0.03$; Chi-squared test), elevated plasma levels of anti-DNA ($p = 0.02$; Chi-squared) and reduced levels of C4 ($p = 0,02$; Chi-squared test), with greater proteinuria in LES-A ($p = 0.008$; Chi-squared). Worst periodontal conditions ($p < 0,05$; Mann Whitney) were observed in SLE- than in SLE+ patients, especially in PD, CAL and GBI. CAL was reduced in patients using lower doses of prednisone (<10 mg/day) than in participants intaking higher doses of prednisone. Negative correlation between tooth loss and prednisone dosage was founded at SLE-A ($p = 0.038$; Spearman correlation test). Significant greater IgM and immune complexes immunofluorescence staining ($p = 0.03$; Mann Whitney) were observed in gingival biopsies at SLE+ than at SLE-. The results obtained suggest that better periodontal conditions were observed at SLE+ than at SLE-, probably explained by the continuous use of immune suppressors. SLE patients showed higher deposition of antigen-antibody complexes at gingival

tissues, suggesting that gingival biopsies could be complementary in the diagnosis of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; periodontitis; bone loss; auto-immune

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem radiográfica panorâmica de paciente diagnosticado com LES há quinze anos, na forma ativa (LES–A) 48

Figura 2 - Amostra de tecido gengival obtida durante procedimento cirúrgico periodontal 51

Figura 3 - Armazenamento imediato da biópsia gengival 51

Figura 4 - Preparo das amostras 52

Figura 5 - Secção das amostras para análise microscópica.. 53

Figura 6 - Cortes corados com HE para análise microscópica por microscopia ótica convencional 53

Figura 7 - Preparo para a reação de imunofluorescência..... 54

Figura 8 - Fluxograma epidemiológico da população de estudo selecionada (Grupo LES+) 60

Figura 9 - Fluxograma epidemiológico da população de estudo selecionada (Grupo LES–)..... 61

Figura 10 - Matriz de correlação de Spearman das variáveis periodontais, perda dentária, idade e dose de prednisona entre pacientes com LES-I 69

Figura 11 - Corte histológico de região entre gengiva marginal e inserida de paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES+) e de paciente com doença periodontal sem doença sistêmica (LES-). 70

Figura 12 - Imunofluorescência para detecção de imunoglobulinas (IgG e IgM) e fibrinogênio em tecido gengival de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.. 71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra 62

Tabela 2 - Características relativas ao LES no grupo teste 64

Tabela 3 - Frequência dos descritores do índice de atividade de lúpus eritematoso sistêmicos estratificado de acordo com os grupos LES-A (ativo) e LES-I (inativo) 65

Tabela 4 - Parâmetros periodontais clínicos e radiográficos (medidas lineares) e perda dentária observados nos pacientes saudáveis sistemicamente e com LES.... 66

Tabela 5 - Prevalência e extensão de doença periodontal em pacientes dos grupos LES+ e LES- 66

Tabela 6 - Análise bivariada (teste exato de Fischer) da classificação das doenças e condições periodontais das pacientes incluídas nos grupos LES+ e LES-.... 67

Tabela 7 - Análise bivariada da associação entre doses altas (> 10 mg/dia) de prednisona e parâmetros periodontais clínicos e radiográficos 68

Tabela 8 - Matriz de correlação de Spearman entre as variáveis periodontais, perda dentária, idade e dose diária de prednisona no grupo LES-A..... 68

Tabela 9 - Resultados dos escores de imunofluorescência observados em pacientes com LES e em pacientes sistemicamente saudáveis 72

LISTA DE SIGLAS

LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LES–	pacientes sistemicamente saudáveis
LES-A	Lúpus eritematoso sistêmico ativo
LES-I	Lúpus eritematoso sistêmico inativo
ANA ou FAN	anticorpo ou fator anti-nuclear
ANCA	anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo
anti-aPL	anticorpos antifosfolípides
anti-dsDNA	anti-DNA de dupla hélice
anti-LA/SSB	anticorpo anti-LA
anti-RNP	anticorpo anti-RNP
anti-Ro/SSA	anticorpo anti-RO
anti-Sm	autoanticorpo anti-Smith
AVC	acidente vascular cerebral
C1	anticorpo anti-C1q
C3	anticorpo anti-C3
CA	crista alveolar
F1b	Fibrinogênio
Fc	fragmento cristalizável
HSPs	proteínas de choque de calor
IFN-g	interferon gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	interleucina 1
IL-18	interleucina 18
IL-1ß	interleucina 1ß
IL-2	interleucina 2
IL-4	interleucina 4

ILSL	Instituto Lauro de Souza Lima
IMC	índice de massa corporal
IPl	índice de placa
ISG	índice de sangramento gengival
IVCYC	corticosteroides e terapia de pulso com ciclofosfamida
JCE	junção cemento esmalte
LPS	lipopolissacarídeos bacterianos
NIC	nível de inserção clínica
PCRus	proteína C-reativa ultra sensível
PGE2	Prostaglandina E2
PS	profundidade de sondagem
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Colaborating Clinics
ACR-DI	American College of Rheymatology Damage Index
SS	sangramento à sondagem
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 19

2 REVISÃO DE LITERATURA 25

2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) 25

2.1.1 Conceito 25

2.1.2 Critérios para análise de atividade do LES 28

2.2 Doença Periodontal no LES 30

2.3 Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na associação entre doença periodontal e LES 33

3 PROPOSIÇÃO 41

3.1 Hipótese 41

3.2 Hipótese nula 41

4 MATERIAIS E MÉTODOS 45

4.1 População do estudo 45

4.1.1 Critérios de inclusão 45

4.1.2 Critérios de exclusão 45

4.2 Local do estudo 46

4.3 Diagnóstico do LES 46

4.4 Grupos de estudo 47

4.5 Anamnese e exame clínico geral 47

4.6 Exame radiográfico 48

4.7 Avaliação periodontal 49

4.8 Preparo inicial periodontal 50

4.9 Análise microscópia e por imunofluorescência direta 50

4.10 Análise estatística 55

5 RESULTADOS 59

5.1 Características gerais da amostra 59

5.2 Características dos subgrupos de LES ativo (LES-A) e inativo (LES-I) 63

5.3 Condições periodontais 65
5.4 Correlação entre condições periodontais e sistêmicas nos pacientes com LES 67
5.5 Análise microscópica 69
5.5.1 Características histopatológicas 69
5.5.2 Imunofluorescência direta 71
5.5.2.1 Quantificação da expressão por imunofluorescência 72

6 DISCUSSÃO 75

7 CONCLUSÃO 85

REFERÊNCIAS 89

APÊNDICE 101

ANEXOS 107

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos em diferentes tecidos, visto que o autoanticorpo (anti-DNA) característico das lesões lúpicas pode afetar qualquer região que contenha DNA (BORBA et al., 2008). Várias alterações imunológicas são observadas nos quadros de LES, incluindo depressão de componentes do complemento, geração de muitos anticorpos, circulação e deposição de complexos imunes em diferentes tecidos (LLOYD, SCHUR 1981). É uma doença relativamente rara, com maior predileção por mulheres do que por homens, em proporção de 10:1 (UGARTE-GIL et al. 2019; CARRANZA et al. 2012), que não tem cura.

O diagnóstico do LES deve incluir pelo menos 4 de 11 critérios descritos pelo Subcomitê de Critérios para Lúpus Eritematoso Sistêmico do Comitê de Critérios Diagnósticos e Terapêuticos da Associação Americana de Reumatologia (TAN et al. 1982). Dentre os critérios incluídos estão: rash malar, rash discoide, fotossensibilidade, úlceras orais ou nasofaringeas, artrite envolvendo 2 ou mais articulações, serosite (pericardite ou pleurite), desordens renais (proteinúria persistente > 0,5 mg/dia ou maior que +++, quando não há quantificação ou cilindros urinários), desordens neurológicas (convulsão ou psicose), desordens hematológicas (anemia hemolítica ou leucopenia (< 4000/mm^3 em duas ocasiões diferentes) ou linfopenia (<1500/mm^3 em duas ocasiões diferentes) ou trombocitopenia (<100.000/mm^3 em duas ocasiões diferentes), desordens imunológicas (anticorpo para DNA nativo em titulação anormal ou presença de anticorpos contra antígeno nuclear Sm ou níveis anormais de IgM ou IgG anticardiolipina ou teste positivo para anticoagulante lúpico ou VDRL falso-positivo por pelo menos 6 meses e confirmado por imobilização do *Treponema pallidum* ou teste de absorção do anticorpo fluorescente para *Treponema*) e 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 lúpica induzida por medicamentos.

O LES se caracteriza por surtos de atividade e inatividade e por grande variação de manifestações, o que dificulta o diagnóstico da doença, sendo necessário longos períodos de observação até que o diagnóstico possa ser feito com precisão (UGARTE-GIL et al. 2019). Por ser uma doença grave, é de extrema importância que o diagnóstico e o tratamento sejam realizados o mais brevemente possível. Provas sorológicas podem ser utilizadas para a

avaliação da doença, sendo as mais importantes a dosagem de anticorpos anti-DNA e outros critérios que fazem parte da Academia Americana de Reumatologia (FREIRE; SOUTO; CICONELI, 2011). Embora tenha se observado melhora na identificação do LES, desenvolvimento de novos critérios de classificação (PETRI et al. 2012; ARINGER et al. 2018) e reconhecimento de diversos biomarcadores utilizados isoladamente ou em combinação, o diagnóstico do LES ainda é um desafio, especialmente no início da doença (UGARTE-GIL et al. 2019).

O diagnóstico do LES requer a presença de pelo menos 4 critérios, sendo necessariamente 1 clínico e 1 laboratorial ou diagnóstico de nefrite lúpica confirmada em biópsias renais com anticorpos para ANA ou anti-dsDNA. (PETRI et al. 2012). Recentemente, foi proposto um sistema de escores baseados em achados clínicos, sendo necessária a pontuação mínima de 10 para diagnóstico do LES, com história positiva de ANA por meio de imunofluorescência Hep-2 (ARINGER et al. 2018). A produção de anti-dsDNA também é considerada como um sinal cardinal do lúpus, estando seus níveis correlacionados com atividade de doença (YUNG, CHAN 2016).

Embora alguns estudos tenham sugerido piores condições periodontais em pacientes lúpicos (NOVO et al. 1999; FERNANDES et al. 2007; FABBRI et al. 2014; WANG et al. 2015; CALDERARO et al. 2016), resultados de outras pesquisas (MUTLU et al. 1993; KOBAYASHI et al. 2003; MICELI et al. 2005), incluindo do nosso grupo (PESSÔA 2016), demonstraram que as condições periodontais de pacientes lúpicas é de igual ou menor gravidade do que de pacientes sistemicamente saudáveis de mesma faixa etária. Portanto, outros estudos são necessários para confirmar esses achados e entender a dualidade dessa doença no periodonto.

Existe alguma similaridade entre o mecanismo de destruição tecidual dos tecidos periodontais durante o processo de doença e aqueles presentes em outras doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e o LES, o que tem estimulado a investigação de possíveis associações entre a doença periodontal e doenças sistêmicas autoimunes, incluindo o LES (GONZALES et al. 1999; MARQUES et al. 2015). A influência da resposta imune na doença periodontal é induzida pela presença de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) presentes em bactérias Gram-negativas, causando lesões imunológicas nos tecidos periodontais dependente da resposta linfocitária. A manifestação mais grave ou mais suave da doença é dependente da resposta imune local e sistêmica, que determina maior ou menor grau de destruição dos tecidos periodontais (ALI et al. 2011).

Apesar das doenças apresentarem etiologias diferentes, a existência de mecanismos destrutivos semelhantes poderia explicar a eventual associação entre a periodontite e o LES (MARQUES et al., 2015). Esses possíveis mecanismos em comum podem envolver desregulações principalmente no sistema imune inato, com ações de células fagocíticas e de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-18, na patogênese de ambas as condições, o que contribui para a destruição tecidual. (SETE; FIGUEREDO; SZTANJBOK, 2015). A relevância e inovação deste estudo estão no fato de investigar a presença de autoanticorpos relacionados ao LES no tecido gengival, o que poderia contribuir para a degradação tecidual e para o diagnóstico do LES.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Dentro da metodologia proposta, pode-se concluir que:

- Pacientes com LES ativo e inativo, previamente diagnosticados, apresentam maior deposição de complexos antígeno-anticorpo no tecido conjuntivo gengival do que pacientes saudáveis sistemicamente com doença periodontal;
- A prevalência, extensão e severidade de doença periodontal são maiores em pacientes sistemicamente saudáveis do que em pacientes em tratamento para LES;
- Não há diferença na prevalência de gengivite e periodontite observada em pacientes com LES e sistemicamente saudáveis;
- Não há diferença na perda óssea observada radiograficamente em dentes posteriores de pacientes em tratamento para LES em comparação a pacientes sistemicamente saudáveis;
- Há correlação entre consumo de baixas doses diárias de prednisona e perda de inserção clínica.

Esses achados sugerem que pode ocorrer deposição de maior quantidade de imunocomplexos no tecido conjuntivo gengival de pacientes com LES, o que poderia contribuir para o diagnóstico clínico de LES.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABRASS, C. K.; NIES, K. M.; LOUIE, J. S.; BORDER, W. A.; GLASSOCK, R. J. Correlation and predictive accuracy of circulating immune complexes with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 23, p. 273-282, 1980.

AGUIRRE, A.; VAZQUEZ, J. L. T.; NISENGAARD, R. J. Desquamative gingivitis. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. **Carranza's Clinical Periodontology**. 12ª. ed. St. Louis: Elsevier, Cap. 19, p. 261-276, 2015.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International Dental Journal**, v. 25, n. 4, p. 229-35, 1975.

AL DAABIL, M.; MASSAROTTI, E. M.; FINE, A. *et al*. Development of SLE among ''potential SLE'' patients seen in consultation: Long-term follow-up. **International Journal of Clinical Practice**, v. 68, n. 12, p. 1508–1513, 2014

AL-MUTAIRI KD, AL-ZAHRANI MS, BAHLAS SM, KAYAL RA, ZAWAWI KH. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. **Saudi Medical Journal,** v. 36, n. 4, p. 463-468, 2015.

ALBILIA, J. B. et. al. Systemic Lupus Erythematosus: a review for dentists. **Journal of the Canadian Dental Association,** v. 73, n. 9, p. 823-828, 2007.

ALI, J.; PRAMOND, K.; THAIR, M. A.; ANSARI, S. H. Autoimmune responses in periodontal diseases. **Autoimmunity Review**, v. 10, p. 426–31, 2011.

ALVES, V. L. P. et. al. Significados do adoecer para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2014.

ARBUCKLE, M. R.; McCLAIN, M. T.; RUBERTONE, M. V. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 16, p. 1526-1533, 2003.

ARINGER, M.; COSTENBADER, K.; BRINKS, R., et al. OP0020 Validation of new systemic lupus erythematosus classification criteria. **Annals of the Rheumatic Diseases,** v. 77, p. 60, 2018.

AYACHE, D.; COSTA, I.; Alterações da personalidade no Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.45, n.5, 2005.

BARNETT, E.; KNUTSON, D.; ABRASS, C.; CHIA, D.; YOUNG, L.; LIEBLING, M. Circulatin immune complexes: their immunochemistry, detection and importance. **Annals of Internal Medicine**, v. 91, n. 3, p. 430–440, 1979.

BERTSIAS, G. K.; PAMFIL, C.; FANOURIAKIS, A.; BOUMPAS, D. T. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: Has the time come? **National Reviews in Rheumatology**, v. 9, n. 11, p. 687–694, 2013.

BOMBARDIER C, GLADMAN DD, UROWITZ MB, 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. 630-40, 1992.

BORBA, E. F. et. al. Consenso de Lupus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.48, n.4, p. 196-207, 2008.

BURGE, S. M., FRITH, P. A.; JUNIPER, R. P.; WOJNAROWSKA, F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. **British Journal of Dermatology**, v. 121, n.6, p. 727-741, 1989.

CALDERARO, D. C.; FERREIRA, G. A.; CORRÊA, J. D.; MENDONÇA, S. M. S.; SILVA, T. A.; COSTA, F. O.; TEIXEIRA, A. L. Is chronic periodontitits premature in systemic lupus erythematosus patients? **Clinical Rheumatology**, 2016.

CARNEIRO-SAMPAIO, M.; LIPHAUS, B. L.; JESUS, A. A.; SILVA, C. A.; OLIVEIRA, J. B.; KISS, M. H. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. **Journal of Clinical Immunology**, v. 28, p.S34–S41, 2008.

CARRANZA, F. A. et al. **Periodontia Clínica**. 10.ed., São Paulo: Elsevier, 2012.

CATON, J. G.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions: introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of Periodontology**, v. 89 (Suppl 1), p. S1-S8, 2018.

CERVERA, R; KHAMASHTA, M. A.; FONT, J.; SEBASTIANI, G. D.; GIL, A.; LAVILLA, P. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party and Systemic Lupus Erythematosus. **Medicine** (Baltimore), v. 72, n. 2, p. 113–24, 1993.

CLAGETT, J. A.; PAGE, R. C. Insoluble immune complexes and chronic periodontal diseases in man and the dog. **Archives of Oral Biology**, v. 23, n. 3, p. 153-161, 163-165, 1978.

CORRÊA, J. D.; CALDERARO, D. C.; FERREIRA, G. A., et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. **Microbiome**, v. 5, p. 34, 2017.

CORRÊA, J. D.; BRANCO, L. G. A.; CALDERARO, D. C., et al. Impact of systemic lupus erythematosus on oral health-related quality of life. **Lupus**, v. 27, p. 283-289, 2018.

CRISPIN, J. C.; LIOSSIS, S. N. C.; KIS-TOTH, K. et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. **Trends in Molecular Medicine,** v. 16, p. 47–57, 2010.

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

DAVIS, P.; CUMMING, R. H.; VERRIER-JONES, J. Relationship between anti-DNA antibodies complement consumption and circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Immunol**, v. 28, n. 2, p. 226-232, 1977.

DE ASSIS, M. R.; BAAKLINI, C. E. Como diagnosticar e tratar lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 66, n. 9 p. 274-285, 2009.

DIEKER, J.; BERDEN, J. H.; BAKKER, M.; BRIAND, J. P.; MULLER, S.; VOLL, R.; et al. Autoantibodies against modified histone peptides in sle patients are associated with disease activity and lupus nephritis. **PLoS ONE,** v. 11, n. 10, 2016.

EBERSOLE, J. L. Systemic humoral immune responses in periodontal disease. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 1, p. 283–331, 1990.

FABBRI, C.; FULLER, R.; BONFÁ, E.; GUEDES, L. K.; D'ALLEVA, P. S.; BORBA, E. F. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. **Clinical Rheumatology**, v.33, p. 505–509, 2014.

FABBRI, G. M. C. et. al. Doença periodontal em doenças reumáticas pediátricas. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 54, n. 4, São Paulo Jul/Ago. 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. S.; AREAS, A.; SZTAJNBOK, F. R.; MICELI, V.; MIRANDA, L. A.; FISCHER, R. G.; GUSTAFSSON, A. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. **Oral Health and Preventive Dentistry**, v. 6, n.1, p. 75-81, 2008.

FREIRE, E. A. M., SOUTO, L. M., CICONELI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 51, n.1, p.70-80, 2011.

GANCZARCZYK, L.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D. ‘‘Latent lupus’’. **Journal of Rheumatology**, v. 16, n. 4, p. 475–478, 1989.

GOFUR, N. R. P.; NURDIANA; HANDONO, K.; KALIM, H. Oral manifestation on systemic lupus erythematosus patients. **Journal of Public Health and Clinical Sciences**, v. 6, n. 3, p. 172-178, 2019.

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

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. 1725-1734, 1997.

IVANOV, I. I.; FRUTOS RDE, L.; MANEL, N. et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. **Cell Host Microbe,** v. 4, n. 4, p. 337–349, 2008.

JONSSON, R.; HEYDEN, G.; WESTBERG, N. G.; NYBERG, G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus – a clinical, histopathological and immunopathological study. **Journal of Rheumatology**, v. 11, n. 1, p. 38-42, 1984.

KABEERDOSS, J.; GUPTA, N.; PULUKOOL, S.; MOHAN, H.; MAHASAMPATH, G.; DANDA, D. Anti-C1q antibody is associated with renal and cutaneous manifestations in Asian Indian Patients with systemic lupus erythematosus. **Journal of Clinical Diagnosis Research**, v. 11, n. 3, p. OC39-OC42, 2017.

KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. **Odontology**, v. 94, p. 10–21, 2006.

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 Fcy receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. **Journal of Periodontology**, v.78, p.467-74, 2007.

KOUTOUZIS, T.; HABER, D.; SHADDOX, L.; AUKIL, I.; WALLET, S. M. Autoreactivity of serum immunoglobulin to periodontal tissue components: a pilot study. **Journal of Periodontology**, v. 80, p. 625–33, 2009.

KURAMOTO, A.; YOSHINAGA, Y.; KANEKO, T.; UKAI, T.; SHIRAISHI, C.; OSHINO, K.; ICHIMURA, I.; HARA, Y. The formation of immune complexes is involved in the acute phase of periodontal destruction in rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 47, p. 455–462, 2012.

LIM, S. S.; BAYAKLY, A. R.; HELMICK, C. G.; GORDON, C.; EASLEY, K. A.; DRENKARD, C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: the Georgia Lupus Registry. **Arthritis Rheumatology**, v.66, p. 357–368, 2014.

LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. Journal of Clinical Periodontology, v.40, p.S8–S19, 2013.

LLOYD, W.; SCHUR, P. H. Immune complexes, complement and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). **Medicine,** v. 60, n.3, p. 208-217, 1981.

LOURENÇO, S. V. et. al. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 34, n. 7, p.558-564, 2007.

LU, R.; MUNROE, M. E.; GUTHRIDGE, J. M., *et al*. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. **Journal of Autoimmunity**, v. 74, p. 182–193, 2016.

MAIDHOF, W.; HILAS, O. Lupus: an overview of the disease and management options. **Pharmacological Therapy,** v. 37, p. 240–249, 2012.

MACKAY et. al. Molecular signatures in systemic lupus erythematosus: distinction between disease flare and infection. **Lupus Sci Med**, v. 3, n. 1, p. 159, 2016.

MARQUES, C. P.C.; MAOR, Y.; DE ANDRADE, M. S. et al. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. **Clinical Experimental Immunology**, 2015.

MARQUES, C. P. C.; VICTOR, E. C.; FRANCO, M. M.; FERNANDES, J. M. C.; MAOR, Y.; DE ANDRADE, M. S.; RODRIGUES, V. P., BENATTI, B. B. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. **Cytokine**, 85: 165-170, 2016.

McARTHUR, W. P., CLARK, W. B. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases. **Journal of Periodontology**, v. 64, p. 807–818, 1993.

MEYER, U. et. al. Oral findings is three different groups of immunocompromised patients. **J Oral Pathol Med**, v.29, p. 153-8, 2000.

MICELI, V. et. al. Associação entre a doença periodontal e o lupus eritematoso sistêmico. **Revista Ciência Medicas Biológicas**, v. 4, n. 2, p. 150-157, 2005.

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.

MOBARREZ, F.; VIKERFORS, A.; GUSTAFSSON, J. T.; GUNNARSSON, I.; ZICKERT, A.; LARSSSON, A.; PISETSKY, D. S.; WALLÉN, H.; SBENUNGSSON, E. Microparticles in the blood of patients wity systemic lupus erythematosus (SLE): phenotypic characterization and clinical associations. **Scientific Reports,** v.6, p. 360-25, 2016.

MOLANO-GONZÁLEZ, N. et. al. Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. **Journal of Autoimmunity**, v. 98, p. 24-32, 2019.

MORTON, T. H.; CLAQETT, I. A.; YAVORVSKY, D. Role of immune complexes in human periapical periodontitits. **J Endodontics,** v. 3, n. 7, p. 261-268, 1977.

MOUTON, C.; HAMMOND, P. G.; SLOTS, J.; GENCO, R. J. Serum antibodies to oral *Bacteroides asaccharolyticus* (*Bacteroides gingivalis*): relationship to age and periondontal disease. **Infection and Immunity,** v.31, p. 182–192, 1981.

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

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

NAKASHIMA C. A. K. et. al. Incidência e aspectos clínicos-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.

NIKOLOPOULOU-PAPACONSTANTINOU, A. A.; JOHANNESSEN, A. C.; KRISTOFFERSEN, T. Deposits of immunoglobulins, complement, and immune complexes in inflamed human gingiva. **Acta Odontologica Scandinava**, v. 45, p. 187–193, 1987.

NISENGARD, R. J. The role of immunology in periodontal disease. **Journal of Periodontology**, v. 48, n. 9, p. 505–516, 1977.

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. 185-8, 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.

OLSEN, N. J.; KARP, D. R. Autoantibodies and SLE: The threshold for disease. **National Reviews in Rheumatology**, v. 10, n. 3, p. 181–186, 2014.

PESSOA, L. C. M. Avaliação clínica e microbiológica relacionada à doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. 2016. 95p. **Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru – USP**, Bauru, 2016.

PESSOA, L. C.; Análise dos níveis de proteína C-reativa ultra-sensível e de doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. 2011. 64 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília**, Brasília, 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

PESSOA, L. C.; ALETI, G.; CHOUDHURY, S; NGUYEN, D.; YASKELL, T.; ZANG, L.; WEIZHONG, K. E. N.; SANTOS NETO, L. L.; SANT'ANA, A. C. P.; FREIRE, M. Host-microbial interactions in systemic lupus erythematosus and periodontitis. **BioRXiv,** 2019.

PETRI, M.; ORBAI, A-M.; ALÁRCON, G. S.; GORDON, C.; MERRILL, J. T.; FORTIN, P. R., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 8, p. 2677-2688, 2012.

PETRI, M.; PURVEY, S.; FANG, H.; MAGDER, L. S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v.64, n.12, p. 4021-4028, 2012.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet,** v. 366, p. 1809–1820, 2005.

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.

RIBEIRO, D. S. et. al. Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. **Radiologia Brasileira**. v. 44. n.1. p. 52-58, 2011.

ROBERTSON, J. M.; JAMES, J. A. Preclinical systemic lupus erythematosus. **Rheumatology Diseases Clinical North America,** v. 40, n. 4, p. 621–635, 2014.

RUTTER-LOCHER, Z.; SMITH, T. O.; GILES, I.; SOFAT, N. Association between systemic lupus erythematosus and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Immunology, v. 8, artigo 1295, 2017.

SAADAT, Y. R. et al. The role of microbiota in pathogenesis of lúpus: Does it impact lupus nephritis? **Pharmacological Research**, v. 139, p. 191-198, 2019

SATO, E. L. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Acometimento Cutâneo/Articular. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 52, n. 6, p. 375-88, 2006.

SETE, M. R. C, FIGUEREDO, C. M. S., SZTAJNBOK, F. Doença periodontal e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 165-170, 2015.

SHOENFELD, Y.; SHERER, Y.; HARATS, D. Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. **Trends in Immunology**, v. 22, p.293–295, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Disponível em: http://www.reumatologia.com.br/PDFs/LES_Cartilha_PDF_COMPLETO_2011.pdf.

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

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.

TAUBMAN, M. A.; HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S.; SMITH, D. J.; EBERSOLE, J. L. Longitudinal monitoring of humoral antibody in subjects with destructive periodontal diseases. **Journal of Periodontal Research**, v. 27, p. 511–521, 1992.

TEW, J. G.; MARSHALL, D. R.; BURMEISTER, J. A.; RANNEY, R. R. Relationship between gingival crevicular fluid and serum antibody titers in young adults with generalized and localized periodontitis. **Infection and Immunity**, v. 49, p. 487–493, 1985.

TOTO, P. D.; LIN, L. M.; GARGIULO, A. W. Immunoglobulins and complement in human periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 49, p. 631–634, 1978.

TROMBELLI, L.; FARINA, R.; SILVA, C. O.; TATAKIS, D. N. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. **Journal of Periodontology**, v. 89 (Suppl 1), p. S46-S73, 2018.

TSAO, P.B.; GROSSMAN, J.M. The genetics of human systemic lupus erythematosus. **Current Rheumatology Reports**, v. 3, n. 3, p. 183-90, 2001.

TURNER, D. W.; PEDERSON, E. D., LAMBERTS, B. L. A sensitive method for the detection of immune complexes in human gingival crevicular fluid. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 19, p. 601–603, 1992.

UEKI, K.; TABETA, K.; YOSHIE, H.; YAMAZAKI, K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor-a in monocyte-derived macrophage: possible role in chronic inflammatory periodontal disease. **Clinical Experimental Immunology**, v. 127, p. 72–77, 2002.

UGARTE-GIL, M. F.; GONZÁLEZ, L. A.; ALARCÓN, G. S. Lupus: the new epidemic. **Lupus**, v.28, n. 9, p. 1031-1050, 2019.

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

VIKERFORS, A.; JOHANSSON, A. B.; GUSTAFSSON, J. T., et al. Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. **Rheumatology**, v. 52, p. 501–509, 2013.

VILAR, M. J. P.; SATO, E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus,** v.11, 528–532, 2002.

WANG, C.Y. et al. β2-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.

YUNG, S.; CHAN, T. M. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells – Their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis. **Clinical Immunology**, 2016.

ZÜGEL, U.; KAUFMANN, S. H. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. **Clinical Microbiology Review**, v. 12, p. 19–39, 1999.

APÊNDICE

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **Título do protocolo de pesquisa:** Deposição de imunocomplexos no tecido gengival na presença de periodontite e lúpus eritematoso sistêmico: análise microscópica e por imunofluorescência

Pesquisadora: Julien Rodrigues Pires **Cargo/função**: Cirurgiã-Dentista (CRO-SP 121992)

2. **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 conseqüência 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:

O(A) senhor(a) está sendo convidado (a) neste momento a contribuir para a realização de uma pesquisa intitulada "**DEPOSIÇÃO DE IMUNOCOMPLEXOS NO TECIDO GENGIVAL NA PRESENÇA DE PERIODONTITE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ANÁLISE MICROSCÓPICA E POR IMUNOFLUORESCÊNCIA".** Ao assinar este documento, o(a) senhor(a) concorda em participar voluntariamente do estudo, após receber por escrito e de forma verbal, todas as explicações quanto ao tipo de pesquisa, porque será realizada, quais são os benefícios e os riscos que o(a) senhor(a) correrá ao participar do mesmo.

O objetivo desse estudo é investigar a deposição de algumas células de defesa (anticorpos) que se unem ao agente que causa a doença (antígeno) na gengiva, onde pode causar inflamação da gengiva e perda do osso que dá sustentação ao dente. Esses anticorpos unidos a antígenos se depositam nos rins de pessoas que tem lúpus. Assim, queremos saber se isso também acontece na gengiva e se tem mais quantidade dessas células na gengiva de pessoas com lúpus do que em pessoas que são saudáveis.

2. Procedimentos que serão realizados:

O Sr.(a) será avaliado(a) pelo médico que preencherá um questionário com informações do lúpus. Será realizado uma avaliação odontológica que constará de exame clínico bucal completo, para avaliar se todas as estruturas da boca estão sadias, e de um exame periodontal específico, em que irá constar de avaliação do grau de comprometimento das estruturas que suportam o dente, verificar se a sua gengiva tem inflamação ou não e também solicitaremos que você faça radiografia, para saber se existe perda do osso em volta do dente. Estes procedimentos serão realizados na primeira sessão, levando em torno de 60 a 120 minutos (1 a 2 horas).
Se você precisar passar por tratamento de cirurgia periodontal ou se você tiver alguma lesão na boca que precise ser removida para diagnóstico, iremos mandar esse tecido para fazer análise histológica para descobrir o que é a lesão e também uma análise por imunofluorescência para saber se esses anticorpos ligados a antígenos estão presentes na sua gengiva. Os procedimentos cirúrgicos serão realizados em sessões de 120 a 240 minutos (2 a 4 horas), 07 (sete) dias após o procedimento cirúrgico o paciente retornará para avaliação e remoção dos pontos. Haverá um acompanhamento mensal, trimestral, semestral e anual no primeiro ano após a alta do paciente, ainda que a pesquisa se encerre.
Todos os pacientes que apresentarem doença periodontal, serão tratados com o tratamento convencional: remoção de placa bacteriana, remoção de cálculo dentário e raspagem radicular. Nos dentes com cárie extensa será utilizado um cimento provisório com o objetivo de impedir a progressão da lesão cariosa. Outros procedimentos serão feitos nos casos de emergência (extração do dente e/ou protocolo de descontaminação intracanal dentário quando indicado), tendo em vista que a prioridade é a eliminação de focos de infecção bucal, não tendo a preferência, neste período da pesquisa, de procedimentos unicamente estéticos.
O tratamento será realizado de acordo com a disponibilidade de agenda do serviço. Pacientes com situações mais graves de infecções terão preferência no atendimento.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Durante exame periodontal, pode haver sangramento decorrente da gengiva inflamada. Após a limpeza dos dentes através da profilaxia e terapia periodontal no consultório e a cooperação de higiene bucal do paciente, a gengiva e os tecidos envolta do dente melhoram e param de sangrar. Durante tratamento periodontal, será necessária realização de anestesia local, e o paciente pode sentir um leve desconforto de curta duração. Pode ocorrer a impressão de que o dente "aumentou de tamanho" após o tratamento, com a possibilidade de ficar exposta uma parte da raiz do dente. Este fato ocorre devido à diminuição da inflamação, pois o tecido deixa de estar "inchado". No entanto, é importante relatar que o combate de infecções bucais é altamente relevante e supera qualquer condição estética. Outra condição que pode eventualmente ocorrer após o tratamento, é uma sensibilidade no dente, mas procedimentos odontológicos poderão ser realizados para atenuar esses sintomas, caso apareçam. Pessoas que tomam remédios anti-agregantes plaquetários (para deixar o sangue mais fluido) de qualquer natureza correm maior risco de hemorragia durante esse procedimento e deverão comunicar à pequisadora o uso do medicamento antes do exame clínico. A pesquisadora deverá entrar em contato com seu médico para que o procedimento de sondagem possa ser realizado de forma segura.

Também existe risco de desenvolvimento de endocardite bacteriana, que é uma grave infecção do coração que acontece quando bactérias da boca caem na circulação sanguínea e se instalam no coração. Algumas pessoas têm mais risco de ter endocardite bacteriana, como, por exemplo, pessoas que usem prótese no coração, que tenham doenças no coração que não foram tratadas ou que tenham tido infarto nos 6 meses antes do tratamento. Se esse for o seu caso, você precisa informar a pesquisadora para que esta tome algumas medidas importantes para minimizar esse risco, como uso de antibiótico antes do atendimento. Nesse caso, você será excluído do estudo, mas o seu tratamento vai continuar normalmente.

Será preciso tirar radiografias para avaliar a perda óssea. Para isso, você será exposto à radiação, que é bem pequena, mas que fica no corpo. Para não ter exposição desnecessária à radiação, iremos usar o menor tempo e dose de radiação possível e também iremos colocar em você avental de chumbo, para evitar que outros órgãos também sejam expostos à radiação desnecessariamente.

Pode ter ainda algumas complicações ralacionadas ao tratamento periodontal não cirúrgico, poderá haver sintomatologia dolorosa durante ou depois do procedimento de limpeza, sangramento local, necessidade de remoção de cárie ativa, recontorno de restaurações deficientes, exodontia de dentes condenados e esplintagem de dentes móveis. Esses procedimentos para remover a placa e o cálculo (tártaro) acumulado nos dentes, permitindo eliminar a inflamação e alguns fatores que facilitam o acúmulo de placa e cálculo serão realizados somente depois que for explicado a você o motivo do tratamento e apenas se você concordar. O controle da dor durante o atendimento será resolvido pelo profissional por meio de anestesia local; casos de dor ou desconforto depois do tratamento deverão ser resolvidos com uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos para tirar a dor.

Poderão acontecer também complicações cirúrgicas, como: sensibilidade dolorosa durante e depois da cirurgia, hemorragia, edema, desconforto, alteração do paladar e necessidade de retorno para remoção de pontos e acompanhamento pós-operatório. Os casos de dor serão resolvidos com uso de anestésico local durante a cirurgia e de medicamentos apropriados, quando necessário, mais especificamente uso de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais, caso não haja restrição de seu uso, no período pós-operatório. O risco de sangramento será controlado pelo profissional fazendo compressão da área com gaze embebida em soro fisiológico e sutura em massa ou, se necessário, administração de ácido tranexâmico por via oral. O controle do edema, desconforto e alteração do paladar deverão ser minimizados por medidas a serem informadas ao participante, de acordo com cada caso clínico.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Os pacientes terão a eliminação de focos de infecções bucais. Esses procedimentos associados a cooperação do paciente com a higiene bucal, contribuirá para eliminação do mau hálito, caso a origem do problema seja apenas bucal. Procedimentos poderão ser realizados de forma a manter os dentes que tiverem condições de serem salvos através do tratamento e manutenção do paciente, impedindo desta forma a perda precoce de vários dentes.

Os benefícios esperados para todos os participantes são o diagnóstico e tratamento prioritário das condições periodontais por meio de técnicas não cirúrgicas e cirúrgicas. Em caso de necessidade de outros tratamentos, como tratamento endodôntico, por exemplo, você será encaminhado ao Setor de Triagem da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, que fará seu encaminhamento para as clínicas de outras especialidades, de acordo com a existência de vagas para tratamento e com o interesse didático.

E no caso desta pesquisa obter dados concretos e significativos, espera-se saber se a deposição dos complexos antígeno- anticorpo está associada com a doença periodontal e se são mais graves em pessoas com lúpus.

Isso pode trazer benefícios para muitas outras pessoas que também sofrem com o lúpus. Poderá contribuir para haver um setor de atendimento odontológico para todo paciente com lúpus, tendo em vista a sua importância para a saúde do paciente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

O tratamento que será feito para a doença periodontal, já é o classicamente realizado na prática odontológica. Não há procedimentos alternativos mais vantajosos.

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

1. Os pacientes que concordarem em participar do estudo receberão tratamento na Clínica de Periodontia da FOB-USP.
2. O(A) senhor(a) receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que possa, a qualquer momento, tirar suas dúvidas.
3. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
4. A sua identificação ou dos seus dados médicos e odontológicos serão mantidos em sigilo durante todas as etapas.
5. Os custos relativos ao seu tratamento serão de responsabilidade do pesquisador, o qual não receberá qualquer tipo de honorário. Aqueles que sentirem que houve dano decorrente da pesquisa terão direito à indenização por parte dos responsáveis.

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

1) Julien Rodrigues Pires (aluna pesquisadora) / (61)98135-1053
2) Profª Drª Adriana Campos Passanezi Sant'Ana (orientadora) / Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Al. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75. Disciplina de Periodontia – Departamento de Prótese / (14) 3235-8278
3) Profª Drª Larissa Costa de Moraes Pessôa (co-orientadora) / UNIP-Brasília, SGAS 912/13. Odontologia

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade_____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, DECLARA e FIRMA seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3 e IV.4, este último se pertinente, item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru, SP,_____de_____de 20_.

_____ Assinatura do Participante da Pesquisa

_____ Julien Rodrigues Pires
Pesquisadora

ANEXOS

ANEXO A – CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA DIAGNÓSTICO DO LES (Tan et al. 1982; Hochberg 1997)

Presença de 4 ou mais dos seguintes critérios:

1. Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.

2. Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.

3. Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.

4. Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.

5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.

6. Serosite: a) pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite - documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.

7. Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares - podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.

8. Alteração neurológica: a) convulsões na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrolíticos); ou b) psicose na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrolíticos).

9. Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia < 4.000/mm3 em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia < 1.500/mm3 em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia < 100.000/mm3 na ausência de uso de fármacos causadores.

10. Distúrbios imunológicos: a) presença de anti-DNA nativo em titulação anormal; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolipídios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.

11. Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento no tempo e na ausência de fármacos sabidamente associados com a síndrome lúpica induzida por medicamentos.

ANEXO B – SLEDAI

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 inicio rápido e flutuações do quadro clinico. 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 hernorrágicos da coroíde 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	Ulceração, gangrena, nóduios digitais dolorosos, infartos peniungueais, hemorragias subungueais, biópsia sugestiva de vasculite.
4	[ ]	Artrite	Mais de duas articulacões 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 ínicio recente ou recorrente
2	[ ]	Alopécia	Alopécia difusa ou localizada de inicio 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/mm³
1	[ ]	Leucopenia	< 3000 leucócitos/mm³. 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 – SDI (SLICC/ACR)

SLICC- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

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 esfincteriano retal e urinário)
	RENAL
1	Taxa de filtração glomerular < 50%
1	Proteinúria ≥ 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	*Shrinking lung syndrome* (radiografia)
1	Fibrose pleural (radiografia)
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade
	CARDIOVASCULAR
1	Angina *pectoris* 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 significante (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	Constrição 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
	FALÊNCIA 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

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DEPOSIÇÃO DE IMUNOCOMPLEXOS NO TECIDO GENGIVAL NA PRESENÇA DE PERIODONTITE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ANÁLISE MICROSCÓPICA E POR IMUNOFLUORESCÊNCIA

Pesquisador: JULIEN RODRIGUES PIRES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74444117.0.0000.5417

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Bauru

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.340.969

Apresentação do Projeto:

O projeto visa estudar as relações entre Lúpus Eritematoso Sistemico e doença periodontal, visanndo aumentar eficiência do diagnóstico do LES.

Objetivo da Pesquisa:

objetivo deste estudo é avaliar a deposição de complexos imunes no tecido gengival de indivíduos diagnosticados com LES comparativamente a indivíduos saudáveis sistemicamente, ambos com doença periodontal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa em acordo com a Resolução 466/2012 e normas deste CEP. Possui relevância social e potencial deavanço do conhecimento na área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação foram adequados e estão em conformidade com as normas.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências apontadas anteriormente foram devidamente sanadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 11/10/2017, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

ANEXO E – PARECER COMISSÃO CIENTÍFICA ILSL

PARECER DA COMISSÃO CIENTÍFICA

Título do Projeto: Deposição de imunocomplexos no tecido gengival na presença de periodontite e lúpus eritematoso sistêmico: análise microscópica e por imunofluorescência.
Processo nº: 339/17
Coordenador: Adriana Campos Passanezi Sant' Ana

COMENTÁRIOS ADICIONAIS

Se desejar, comente os itens:
Título:
Se restringe aos aspectos laboratoriais diminuindo a abrangência e relevância do estudo.
Introdução:
O texto é claro e bem escrito, mas carece da descrição dos mecanismos imunopatológicos envolvidos na etiologia da doença periodontal, em especial, sobre o papel dos parâmetros que serão avaliados no estudo (anticorpos, complemento) justificando o estudo.
Objetivos:
Há total divergência entre o título que enfoca os parâmetros laboratoriais (analise histopatológica, presença de imunocomplexos) e os objetivos que se referem apenas aos aspectos clínicos.

AVALIAÇÃO FINAL

PROJETO EXCELENTE ☐
Projeto bem qualificado em todos os itens ☐
Projeto qualificado, mas deficiente em alguns itens. Recomendo ser refeito X
Projeto deficiente. Recomendo ser refeito ☐
Projeto com graves deficiências. NÃO APROVADO ☐

Justifique a Avaliação:

Imprecisão na metodologia apresentada ☐

Experiência insuficiente da equipe ☐

Objetivos excessivamente genéricos ☐

Orçamento incompatível ☐

Outros X, conforme detalhado nos comentarios

NOME DO RELATOR: **Comissão Científica**

DATA: **09/10/2017**

ASSINATURA:

A Comissão se compromete a manter sigilo da identidade do parecerista

ANEXO F – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO SLICC/ACR (Petri et al. 2012)

Presença de 4 de 17 critérios, incluindo pelo menos 1 dos 11 critérios clínicos e 1 dos 6 critérios imunológicos:

CRITÉRIOS CLÍNICOS

Lúpus Cutâneo Agudo	Rash malar do lúpus (não contar se discoide malar) Lúpus bolhoso Variante tóxica de necrólise epidermal do LES Rash maculopapular do lúpus Rash fotossensitivo do lúpus *na ausência de dermatomiosite* OU lúpus cutâneo subagudo (forma psoríaca não induzida e/ou lesões policíclicas anulares que curam sem cicatriz, embora ocasionalmente com despigmentação pós-inflamatória ou telangectasias)
Lúpus Cutâneo Crônico	Rash discoide clássico • Localizado (acima do pescoço) • Generalizado (acima e abaixo do pescoço) Lúpus hipertrófico (verrucoso) Lúpus panniculitis (profundus) Lúpus mucoso Lúpus eritematoso túmido Lúpus *chillblain* Lúpus discoide/sobreposição com liquen plano
Alopécia (Não Fibrótica)	Alopecia sem cicatriz (afinamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos quebrados visíveis) na ausência de outras causas tais como alopecia aerata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica
Úlceras Orais Ou Nasais	Palato, vestibular, língua OU úlceras nasais na ausência de outras causas, como vasculite, doença de behcet, infecção por herpes vírus, doença inflamatória de bowel, artrite reativa e comidas ácidas.
Sinovite	Sinovite envolvendo 2 ou mais articulações, caracterizadas por edema ou derrame OU fraqueza em 2 ou mais articulações e pelo menos 30 minutos de rigidez matutina
Serosite	Pleurisia típica por mais do que 1 dia OU derrame pleural OU rubor pleural

	Dor pericárdica típica (dor com decúbito melhorado sentando-se para a frente) por mais do que 1 dia OU derrame pericárdico OU rubor pericárdico OU pericardtie por eletrocardiografia *na ausência de outras causas, tais como infecção, uremia e percicardite de Dressler*
Renais	Taxa de proteína:creatinina na urina (ou proteína na urina de 24 hs) representando 500mg proteína/ 24 horas OU glóbulos vermelhos
Neurológicas	Tontura Psicose Mononeurite multiplex *na ausência de outras causas conhecidas tais como vasculite primária* Mielite Neuropatia periférica ou craniana *na ausência de outras causas conhecidas, tais como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus* Estado de confusão aguda *na ausência de outras causas, incluindo tóxicas/metabólicas, uremia, drogas*
Anemia Hemolítica	Mas atenção: o encontro de anemia de doença crônica é comum no doente lúpico. Entretanto, apenas a anemia hemolítica é critério diagnóstico.
Leucopenia Ou Linfopenia	(< 4000/mm^3 pelo menos uma vez) *na ausência de outras causas conhecidas como síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal* OU Linfopenia (< 1000/mm^3 pelo menos uma vez) *na ausência de outras causas conhecidas, tais como uso de corticoesteróides, drogas e infecções*
Trombocitopenia	Plaquetas < 100.000/mm^3 pelo menos uma vez *na ausência de outras causas conhecidas como drogas, hipertensão portal e purpura trombótica trombocitopênica*
	CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS
FAN	Positividade para a pesquisa do FAN (fator antinuclear), positivo em mais de 98% dos casos. Nível de FAN acima da faixa de variação

	de referência
Anti-DNA Dupla Hélice (Anti-DNAds)	Boa especificidade para o LES, presente em 75% dos casos. Nível de anticorpos anti-dsDNA acima da variação de referência do laboratório (ou 2 vezes a variação de referência se for testado por ELISA.
Anti-Sm	Presença de anticorpos contra antígeno SM nuclear
Anticorpos Antifosfolipídio	Positividade de anticorpos anti-fosfolípides determinada por algum dos seguintes: Resultado positivo do teste para lúpus anticoagulante Resultado falso-positivo do teste para reagina do plasma rápida Média ou alta titulação de anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) Resultado positivo do teste para anti-B2-glicoproteína I (Iga, IgG ou IgM)
Hipocomplementemia	C3 baixo, C4 baixo ou CH50 baixo.
Coombs Direto Positivo	Teste de Coomb direto positivo na ausência de anemia hemolítica

Diagnóstico alternativo: Biópsia renal demonstrando padrão de nefrite lúpica + positividade para FAN e/ou anti-DNAds.

ANEXO G – IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO			
Nome completo:			Gênero: ( ) F ( ) M
Data de nascimento: / /	Idade: anos	Estado civil:	
Naturalidade: UF:	CPF:	RG:	
Profissão:	Cidade residente:		( ) B ( ) P ( ) N
Telefones para contato:			
N° de registro ILSL:	CNS:		

HISTÓRIA SOCIAL

Fumante ( )sim ( )não **Ex-fumante** ( ) Parou há quanto tempo? _____ Obs.: _____

HISTÓRIA MÉDICA

Ano do diagnóstico do LES: _____ **Altura: _____m Peso:_____kg IMC= _____**

1° SLEDAI: _____ DATA: ____/____/_____ 1°dosagem PCRus: _____ DATA: ____/____/_____ Obs.: _____

2° SLEDAI: _____ DATA: ____/____/_____ 2°dosagem PCRus: _____ DATA: ____/____/_____ Obs.: _____

Histórico do LES: _____

_____

Alergia: ( ) nega ( ) afirma _____

Uso de medicações: ( ) nega ( ) afirma Citar: _____

_____

Citar se tiver outro comprometimento sistêmico: _____

_____

Pratica atividade física? ( ) sim ( ) não **Qual?_____ Quantas vezes por semana? _____**

ANÁLISE CLÍNICA BUCAL

Última ida ao dentista: _____ **Motivo:** _____

Exame extrabucal: ( ) normal ( ) alterado _____

_____

Exame intrabucal: ( ) normal ( ) alterado _____

_____

N° total de dentes na 1° consulta:_____ Requer outro tratamento odontológico além da Periodontia?
( )sim ( )não Qual? ( )Dentística( )Endodontia ( )Estomatologia ( )Ortodontia ( )Prótese ( )outro

Outras informações:_____

_____

ANEXO H – QUESTIONÁRIO DE ANAMNESE

Suas gengivas sangram quando escova os dentes?
Já fez tratamento de gengiva alguma vez?
Já teve hemorragia após extração de dentes?
É alérgico a:
( ) anestesia dentária
( ) penicilina ou outros antibióticos
( ) sulfas
( ) aspirina
( ) Outros
É alérgico a outras substâncias que não sejam medicamentos?
Se sim, qual?
Está atualmente sob cuidados médicos?
Qual o motivo?
Está tomando algum medicamento no momento?
Quais?
Já tomou cortisona alguma vez?
Quais das enfermidades você tem ou já teve?
( ) Febre reumática
( ) Doenças cardiovasculares
( ) Diabetes (ou algum membro da família)
Em caso afirmativo, qual tipo?
Há quanto tempo?
( ) Tonturas
( ) Anemia
Esteve acamado por muito tempo nos últimos anos?
Suas juntas doem ou incham com frequência?
Já teve úlcera no estômago ou duodeno?
Tem algum problema com fígado ou vesícula?
Já teve ou viveu com alguém que tivesse tuberculose?
Quando você se corta a ferida sangra muito?
Sofreu alguma operação nos últimos 10 anos?
Qual?
Sofreu variação de peso ultimamente?
Ganho ou perda?
Já fez algum tratamento radioterápico ou quimioterápico?
Qual região?
Por quanto tempo?
Tem problema com pressão arterial?
Pressão:
Tem ou teve problema associado à menstruação?
Está grávida?
É fumante?
Há quanto tempo?
Quantos maços por dia?
É portador de alguma doença infecto-contagiosa?
Se sim, qual?

ANEXO I – PERIOGRAMA

Recessão (+) ou Hiperplasia (-)							Profundidade de sondagem							Nível de inserção (P.S. + recessão) ou (P.S. - hiperplasia)							Índice de sangramento gengival							Índice de placa				
	MV	V	DV	ML	L	DL		MV	V	DV	ML	L	DL		MV	V	DV	ML	L	DL		MV	V	DV	ML	L	DL		MV	V	DV	L	
18																																	18
17																																	17
16																																	16
15																																	15
14																																	14
13																																	13
12																																	12
11																																	11
21																																	21
22																																	22
23																																	23
24																																	24
25																																	25
26																																	26
27																																	27
28																																	28
38																																	38
37																																	37
36																																	36
35																																	35
34																																	34
33																																	33
32																																	32
31																																	31
41																																	41
42																																	42
43																																	43
44																																	44
45																																	45
46																																	46
47																																	47
48																																	48