

CRISTIANA FABBRI

**Influência do tratamento da doença periodontal na
atividade do lúpus eritematoso sistêmico**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Reumatologia

Orientador: Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

São Paulo
2007

Ao Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto pelo seu empenho, incentivo e importante contribuição na orientação deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pela colaboração na realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Eloísa Bonfá por valorizar o conhecimento e aprendizado em benefício do paciente, permitindo a realização deste trabalho.

Ao Dr. Ricardo Fuller pela sua dedicação infundável neste trabalho, por enorme contribuição à minha vida acadêmica e meu reconhecimento pela sua ética, sabedoria e humanismo.

Ao Dr. Paulo Rangel D'Alleva por acreditar neste trabalho, pelo incentivo e amizade.

À Dra. Lissiane Guedes pela enorme ajuda nas avaliações clínicas dos pacientes.

Ao Dr. Alexandre Bittencourt Pedreira pela contribuição na realização dos exames oftalmológicos.

A Dra. Maria Paula Siqueira de Melo Peres por permitir a utilização do ambulatório da odontologia do HCFMUSP.

À Fátima, Martha, Ina e Claudia pela disponibilidade de sempre em poder ajudar e esclarecer minhas dúvidas.

Aos assistentes, aprimorandos e funcionários da Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas da FMUSP pelo apoio.

Aos assistentes, residentes e funcionários do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP com os quais dividi o mesmo espaço.

À Creusa Maria Ravieri Dal Bó por seu auxílio na realização da análise estatística.

Aos Profs Drs Rosa Maria Rodrigues Pereira, Natalino Hajime Yoshinari e Luiz Carlos Latorre pelas valiosas sugestões na banca de qualificação.

A toda minha família pela presença e paciência nestes anos de estudo.

Ao meu marido que sempre acreditou no meu crescimento profissional e que me ajudou diretamente neste trabalho.

A todos vocês, OBRIGADA POR TUDO!

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: Adaptado do *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos anatômicos e funcionais do periodonto.....	2
1.2 A doença periodontal.....	4
1.3 Diagnóstico e graduação da doença periodontal.....	5
1.4 Relação dos focos infecciosos orais com as doenças sistêmicas..	9
1.5 LES.....	14
1.6 Alterações bucais nos pacientes com LES.....	17
1.7 Relação da doença periodontal com o LES.....	18
2. OBJETIVO.....	22
3. CASUÍSTICA e MÉTODO.....	24
3.1 Casuística.....	25
3.2 Avaliação clínica.....	27
3.3 Avaliação odontológica.....	27
3.4 Pacientes com LES candidatos ao tratamento odontológico.....	29
3.5 Tratamento e seguimento odontológico.....	30
3.6 Análise estatística.....	33

4. RESULTADOS.....	34
4.1 Avaliação dos grupos.....	35
4.2 Avaliação do tratamento odontológico.....	39
4.3 Efeito do tratamento odontológico sobre a atividade do LES.....	40
5. DISCUSSÃO	43
5.1 Aspectos críticos do método e casuística.....	44
5.2 A doença periodontal e o LES.....	49
6. CONCLUSÃO.....	52
7. ANEXOS.....	54
8. REFERÊNCIAS.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Col.	Colaboradores
DP	Doença periodontal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ISS	Índice de sangramento sulcular
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
NI	Nível de inserção periodontal
PB	Profundidade da bolsa periodontal
PCR	Proteína C reativa
SLEDAI	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes com LES selecionados na primeira etapa.....	36
Tabela 2-	Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes com LES no grupo TRATADO e CONTROLE.....	38
Tabela 3-	Parâmetros de avaliação odontológica dos pacientes com LES no grupo TRATADO e CONTROLE.....	39
Tabela 4-	Parâmetros inflamatórios e de atividade dos pacientes com LES no grupo TRATADO e CONTROLE.....	41
Tabela 5-	Variação dos parâmetros odontológicos e clínicos na fase final e inicial no grupo TRATADO e CONTROLE.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático da anatomia do periodonto.....	3
Figura 2 - Desenho esquemático da doença periodontal.....	9
Figura 3 - Sondagem periodontal com a sonda milimetrada.....	29
Figura 4 - Tratamento periodontal não-cirurgico.....	31
Figura 5 - Desenho da linha do trabalho para os dois grupos estudados....	32

RESUMO

Fabbri, C. *Influência do tratamento da doença periodontal na atividade do lúpus eritematoso sistêmico* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.77p.

INTRODUÇÃO: A periodontite é uma doença infecciosa associada à inflamação crônica dos tecidos do dente. Os mediadores inflamatórios e citocinas podem influenciar o curso de doenças reumáticas. O objetivo deste trabalho foi verificar se o tratamento da doença periodontal (DP) possui correlação com a atividade do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **MÉTODOS:** Foram avaliados 42 pacientes com LES (ACR, 1997) e consecutivamente randomizados em dois grupos. Os critérios de exclusão foram SLEDAI < 2 e/ou Índice de Sangramento Sulcular (ISS) igual a zero, obtendo-se o grupo TRATADO com 19 pacientes e o CONTROLE com 17 pacientes. Todos os pacientes estavam sob tratamento com ciclofosfamida endovenosa. Estes grupos foram pareados para idade, sexo, e raça. Foram determinados a velocidade de hemossedimentação (VHS), a proteína C reativa (PCR) e o SLEDAI. A graduação da doença periodontal foi aferida através da profundidade da bolsa periodontal (PB), do ISS e do nível de inserção (NI). O tratamento odontológico objetivou a desinfecção oral completa. O grupo TRATADO iniciou o tratamento odontológico imediatamente após a visita inicial e foram reavaliados após três meses. O grupo CONTROLE iniciou o tratamento odontológico após três meses de observação. Assim, todos os pacientes com SLEDAI ≥ 2 e/ou ISS > zero, passaram a pertencer ao grupo TRATADO (n=32). Esses pacientes foram reavaliados após três meses do término do tratamento odontológico. **RESULTADOS:** Os grupos foram similares na visita inicial para o ISS ($40,75 \pm 30,98$ vs. $40,72 \pm 36,19\%$, $p=0,89$), PB ($1,73 \pm 1,80$ vs. $1,48 \pm 0,59$ mm, $p=0,80$) e NI ($2,47 \pm 1,9$ vs. $1,91 \pm 1,34$ mm, $p=0,18$) e para a VHS ($20,69 \pm 23,88$ vs. $23,41 \pm 21,92$ mm/h, $p=0,80$), a PCR ($4,7 \pm 4,61$ vs. $4,21 \pm 5,86$ mg/dl, $p=0,34$) e o SLEDAI ($5,94 \pm 4,24$ vs. $6,29 \pm 4,35$, $p=0,73$). A eficácia do tratamento odontológico foi atestada pela redução dos índices periodontais no grupo TRATADO: ISS ($40,75 \pm 30,98$ vs. $15,19 \pm 17,22\%$, $p<0,01$), PB ($1,73 \pm 1,80$ vs. $1,10 \pm 0,29$ mm, $p<0,01$) e NI ($2,47 \pm 1,96$ vs. $1,68 \pm 0,90$ mm, $p<0,01$). Os níveis de VHS e PCR não se alteraram ao longo do tratamento para os grupos. O grupo TRATADO apresentou redução do SLEDAI ($5,94 \pm 4,24$ vs. $3,38 \pm 3,30$, $p=0,04$). O grupo CONTROLE não alterou os parâmetros odontológicos e nem clínicos nos 3 meses em observação. **CONCLUSÃO:** O tratamento odontológico propiciou a melhora da doença periodontal nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, associada a uma redução significativa na atividade da doença aferida pelo SLEDAI.

DESCRITORES: 1.lúpus eritematoso sistêmico, 2.doenças periodontais, 3.perodontite, 4.infecção, 5.inflamação, 6.perda da inserção periodontal, 7.fatores de risco.

SUMMARY

Fabbri, C. Influence of periodontal treatment in the systemic lupus erythematosus activity [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.77p.

INTRODUCTION: Periodontal disease is an infectious disease associated to a chronic inflammation of dental tissues. Inflammatory mediators and cytokines determine the course of rheumatic diseases. The aim of this study is to evaluate if periodontal disease (PD) treatment influences systemic lupus erythematosus (SLE) activity. **METHODS:** Forty-two SLE patients (ACR, 1997) were evaluated and consecutively randomized in two groups. Exclusion criteria were SLEDAI < 2 and/or bleeding gingival index (BGI) of zero, resulting in TREATED group with 19 patients and CONTROL with 17 patients. All SLE patients were under IV cyclophosphamide therapy. Both groups were matched for age, gender, and race. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and SLEDAI were determined. Periodontal disease graduation was defined according to probing depth (PD), bleeding gingival index (BGI) and probing attachment level (PAL). Odontological treatment focused a complete mouth disinfection. TREATED group have odontological treatment immediately at entry and evaluated after three months. CONTROL started odontological treatment after 3 months of observation period. At the end, all SLE patients with SLEDAI \geq 2 and/or BGI > zero, entered in the TREATED group (n=32). These patients were evaluated 3 months after the end of odontological treatment. **RESULTS:** At entry, both groups had similar BGI (40.75 ± 30.98 vs. $40.72 \pm 36.19\%$, $p=0.89$), PD (1.73 ± 1.80 vs. $1.48 \pm 0.59\text{mm}$, $p=0.80$), and PAL (2.47 ± 1.9 vs. $1.91 \pm 1.34\text{mm}$, $p=0.18$) and also for ESR (20.69 ± 23.88 vs. 23.41 ± 21.92 mm/h, $p=0.80$), CRP (4.7 ± 4.61 vs. $4.21 \pm 5.86\text{mg/dl}$, $p=0.34$) and SLEDAI (5.94 ± 4.24 vs. 6.29 ± 4.35 , $p=0.73$). Efficacy of odontological treatment was identified in the reduction of all indexes of TREATED group: BGI (40.75 ± 30.98 vs. $15.19 \pm 17.22\%$, $p<0.01$), PD (1.73 ± 1.80 vs. 1.10 ± 0.29 mm, $p<0.01$) and PAL (2.47 ± 1.96 vs. 1.68 ± 0.90 mm, $p<0.01$). ESR and CRP did not alter during treatment in both groups. TREATED group had a significant reduction in SLEDAI (5.94 ± 4.24 vs. 3.38 ± 3.30 , $p=0.04$) after odontological treatment whereas CONTROL had similar odontological and clinical parameters during the 3 months of observation. **CONCLUSION:** SLE patients after odontological treatment had a significant reduction of SLEDAI with a better control of the inflammation of the disease.

KEY WORDS: 1.systemic lupus erythematosus, 2.periodontal diseases, 3.perodontitis, 4.infection, 5.inflammation, 6.periodontal attachment loss, 7.risk factors.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o primeiro levantamento nacional de saúde bucal realizado pelo Ministério da Saúde em 2004, uma grande parte de brasileiros que dependem da rede pública carecem de um tratamento odontológico, pois 13% dos adolescentes nunca foram ao dentista, 45% do total não têm acesso regular à escova de dente, e 20% da população brasileira chegam a perder todos os dentes. Importante salientar que 78% dos adultos e 92% dos idosos no Brasil apresentam doença periodontal (DP) em suas diferentes formas de gravidade. Nos Estados Unidos da América, Brown e col. em 1996 e Overman em 2000 descreveram que a gengivite acomete a maioria da população americana (cerca de 90%), porém a periodontite ocorre numa menor proporção (30-40%). Segundo Petersen e Ogawa em 2005, a prevalência de DP grave na população mundial é aproximadamente de 10% a 15%.

1.1 ASPECTOS ANATÔMICOS E FUNCIONAIS DO PERIODONTO

O dente é suportado pelo osso alveolar através de um sistema ligamentar: o periodonto, também chamado de aparelho de inserção ou tecidos de suporte dos dentes. Este compreende os seguintes tecidos: gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e o osso alveolar (Figura 1). O dente está inserido ao osso através de uma articulação semi-rígida do tipo gonfose, ricamente vascularizada e inervada (Albandar, 2005).

A estrutura dentogengival é representada pelo sulco gengival e pela faixa de epitélio juncional, que exercem um selamento biológico nas margens do dente com determinado grau de permeabilidade (Løe e col., 1999).

A principal função do periodonto é inserir o dente no tecido ósseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da mucosa mastigatória. O periodonto está sujeito a modificações morfológicas e funcionais decorrentes da idade e alterações do ambiente oral (Papanou e Lindhe, 1997).

Figura 1. Desenho esquemático da anatomia do periodonto



1.limite esmalte-cimento, 2.gengiva, 3.crista óssea alveolar, 4.cimento radicular, 5.osso alveolar, 6.ligamento periodontal.

1.2 A DOENÇA PERIODONTAL

A DP caracteriza-se por processos imunoinflamatórios nos tecidos que circundam o dente, é um processo interativo entre o biofilme dental e os tecidos periodontais (Kolenbrander, 2000).

O biofilme dental, anteriormente denominado placa dental bacteriana, é uma comunidade cooperativa e estruturada de microorganismos, instalada em uma matriz constituída por polímeros extracelulares produzidas pelas próprias bactérias e aderidas a uma superfície que pode ser tanto tecidos duros, tais como o esmalte do dente, o cimento e a dentina, como tecidos moles (p.ex. língua). O biofilme oferece uma grande proteção às bactérias, inclusive contra antimicrobianos (Kolenbrander, 2000).

As doenças periodontais são causadas por um grupo de bactérias periodontais relativamente restrito, atuando isoladamente ou em combinação. As espécies mais comuns que acarretam a DP são: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotellas intermédia*, *Prevotellas nigrescens*, *Streptococcus intermedius* e *Treponema sp.* (Haffajee e Socransky, 1994).

Os indivíduos sofrem diferentes respostas imunoinflamatórias frente aos microorganismos. Esta susceptibilidade para a evolução da DP ainda não está totalmente estabelecida, porém sabe-se que a DP está associada a fatores de risco como: predisposição genética, idade avançada, tabagismo,

etilismo, gestação, doenças sistêmicas (p.ex. diabetes mellitus, neoplasias e infecções crônicas), baixa renda familiar e uso de alguns fármacos, tais como anti-epiléticos (Hassel, 1981), ciclosporina (James e col., 1995) e nifedipina (Lucas e col., 1985).

A destruição do periodonto pode ocorrer por ação direta dos produtos bacterianos periodontais como a hialuronidase e a colagenase ou ainda por ação indireta onde a degradação é mediada pelo sistema imune-inflamatório do hospedeiro.

A resposta inflamatória consiste na primeira linha de defesa do organismo contra um agente agressor, podendo ser inata ou adaptativa. Tanto nas respostas inata quanto na adaptativa há participação de elementos celulares e humorais. Na defesa celular há participação dos neutrófilos, mastócitos, linfócitos T e B e plasmócitos e na defesa humoral participam o complemento, citocinas (IL1, IL-4, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral- α) e as imunoglobulinas.

1.3 DIAGNÓSTICO E GRADUAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL

O diagnóstico da DP e a sua graduação são feitos pelo exame clínico e complementado por radiografias. O exame de pacientes com doença periodontal deve identificar não somente os sítios na dentição com alteração inflamatória, mas também a extensão da destruição tecidual nestes sítios (Nyman e Lindhe, 1997).

Os parâmetros mais utilizados para o diagnóstico são: sangramento do sulco gengival (Mühlemann e Son, 1971), profundidade da bolsa periodontal (Löe e Silness, 1963), nível de inserção periodontal, e em estágios mais avançados da doença, a mobilidade dentária e o envolvimento de furca (região entre as raízes dos dentes multirradiculares) (Nyman e Lindhe, 1997).

O sangramento do sulco gengival é um importante indicador da doença e representa a presença de inflamação nos tecidos ao redor do dente. Configura-se inflamação periodontal se houver sangramento após 15 segundos da sondagem ou mesmo quando este for espontâneo. A porcentagem de dentes com sangramento gengival é diretamente proporcional ao estado de inflamação periodontal. Com base nesses dados, estabeleceu-se o índice para a graduação do sangramento periodontal que leva em consideração a topografia do sangramento em cada dente bem como a porcentagem de dentes afetados (Mühlemann e Son, 1971).

A bolsa periodontal é definida como o sulco gengival patologicamente aprofundado e é observada através da sondagem clínica. Num exame clínico completo esta deve ser avaliada em cada face de todos os dentes. A profundidade da bolsa corresponde à distância da margem gengival ao fundo da bolsa (Figura 2). Quanto maior a profundidade da bolsa, mais grave é a DP. Bolsas com profundidade menor ou igual a 3 mm devem ser consideradas dentro da variação da normalidade do periodonto (Nyman e Lindhe, 1997).

O nível de inserção periodontal pode ser avaliado através da utilização de uma sonda graduada e corresponde à distância da junção esmalte-cimento ao fundo da bolsa. O limite esmalte-cimento é uma região fixa e permanente do dente (Figura 1) e na maioria dos periodontos saudáveis a margem gengival coincide com esta região. A avaliação do aprofundamento da inserção periodontal decorrente da perda dos tecidos de suporte do dente correspondente à distância do limite esmalte-cimento ao fundo da bolsa. Geralmente esse processo ocorre progressivamente ao longo dos anos (Figura 2) (Nyman e Lindhe, 1997).

Com a progressão da doença periodontal ao redor dos dentes multirradiculares, o processo destrutivo pode envolver as estruturas de suporte na área da furca. Segundo Mühlemann e Son (1971), o grau desta destruição pode ser observado através da sondagem da furca.

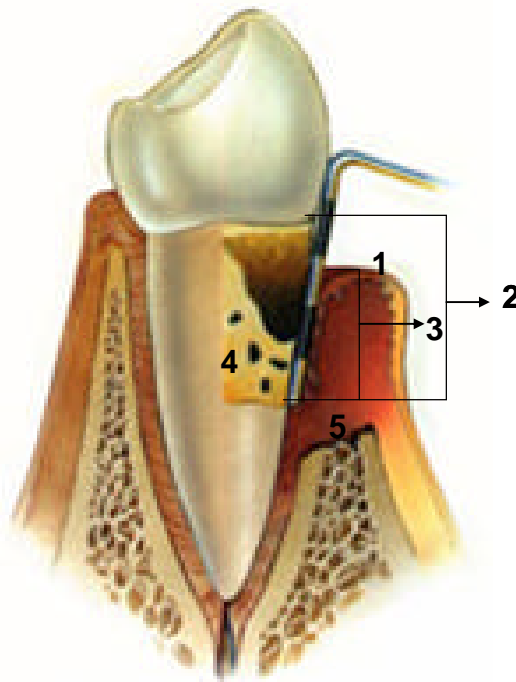
A perda contínua dos tecidos de suporte do dente no processo progressivo da doença periodontal pode resultar em maior mobilidade dentária, levando inclusive à perda do dente. O grau da mobilidade dentária representa a quantidade de perda dos tecidos ao redor do dente (Nyman e Lindhe, 1997).

A reabsorção óssea alveolar pode ser bem avaliada com o auxílio do Raio-X. As radiografias intra-orais, especialmente as interproximais, fornecem informações da altura e da configuração do osso entre os dentes. Porém por vezes a sobreposição de estruturas (tecido ósseo e dente) pode dificultar a identificação adequada da perda óssea. Por isso, para um diagnóstico preciso da quantidade de reabsorção óssea entre os dentes é

necessário o exame radiológico complementado necessariamente pelo exame clínico (Nyman e Lindhe, 1997).

A classificação das doenças periodontais vem sofrendo modificações ao longo dos anos frente às descobertas sobre a sua etiologia e patogenia. De uma forma simplificada, as doenças periodontais mais comuns relacionadas ao biofilme dental, são as gengivites e as periodontites (Genco, 1999a). A gengivite é caracterizada pelo estado inflamatório dos tecidos gengivais e a periodontite representa uma progressão da gengivite, com perda do osso alveolar e extensão do dano às fibras do ligamento periodontal, com migração do epitélio juncional e manifestações disseminadas do processo inflamatório e imunopatológico dos tecidos. A gengivite e a periodontite são por tanto consideradas fases evolutivas da DP (Albandar, 2005).

Figura 2. Desenho esquemático da doença periodontal



1.margem gengival, 2.perda do nível de inserção periodontal, 3. aprofundamento da bolsa periodontal, 4.biofilme dental, 5.reabsorção da crista óssea alveolar.

1.4 RELAÇÃO DE FOCOS INFECCIOSOS ORAIS COM AS DOENÇAS SISTÊMICAS

Billings sugeriu em 1912 que os processos degenerativos insidiosos que ocorrem nos pacientes de idade avançada são devidos à lenta intoxicação de infecções focais ocultas. Definiu como infecção focal um tecido contendo organismos patogênicos que pode se localizar em qualquer lugar do organismo, mas que geralmente está na boca ou vias aéreas, locais

mais expostos aos agentes infecciosos que poderiam causar manifestações à distância.

Em 1994 Debelian e col. identificaram algumas doenças sistêmicas que podem ser provocadas por microorganismos provenientes da cavidade oral: artrite, nefrite, abscesso hepático, abscesso cerebral, mediastinite, endocardite bacteriana e meningite. Salienta-se que muitos destes são provocados pela bacteremia que se segue após manipulação durante o tratamento dentário.

Essa bacteremia geralmente é transitória, pois o sistema imune de vigilância infecciosa é rapidamente acionado nas pessoas sem doenças crônicas debilitantes. Acredita-se que a incidência de bacteremia após manipulação dentária gira em torno dos 17 a 94%, dependendo da doença de base, do tipo e da duração da manipulação (Heim Dahl e col., 1990).

Dentre as afecções bucais associadas ou causadas por agentes infecciosos, destaca-se a doença periodontal devido a sua alta prevalência. Esse dado é alarmante já que ela pode levar à perda do dente. Igualmente preocupante, tem sido as evidências de que a DP possa predispor ou agravar algumas doenças extra-orais (Scannapieco, 1999, Beck e col., 2001, Offenbacher e col., 2005).

Van Velzen e col., em 1984, sintetizaram três possíveis mecanismos pelos quais as infecções bucais podem causar infecções à distância:

1. Infecção metastática devido à translocação de microorganismos periodontopatogênicos através da corrente sanguínea ou por aspiração de secreções da orofaringe;

2. Lesão metastática devido à circulação de toxinas de microorganismos bucais (como a endotoxina do tipo lipopolissacáride);
3. Inflamação decorrente de agressão autoimune induzida por microorganismos bucais.

A metastização de microorganismos bucais nas válvulas cardíacas, principalmente os *Streptococcus mutans* já foi inúmeras vezes reportada (Herzberg e Meyer, 1996). Assim como a associação de patógenos periodontais na doença pulmonar obstrutiva crônica (Mojon, 2002) e nas pneumonias bacterianas, devido à aspiração de microorganismos que usualmente colonizam a orofaringe (Scannapieco, 1999).

DeStefano e col., em 1993 analisaram 9.769 pessoas com idade entre 25 e 75 anos e mostraram que o risco de coronariopatia é 25% maior nos pacientes com periodontite quando comparados aos controles. Interessante notar que o grupo mais jovem (24 a 50 anos) apresentou um risco de doença coronariana 72 % maior que os controles.

Chiu., em 1999, verificou que as bactérias periodontais, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus sanguis*, são também encontradas nas placas ateroscleróticas. Além disso, esses agentes infecciosos quando inoculados na placa aterosclerótica podem alterar a função de células vasculares, induzindo a formação de trombos, proliferação de células endoteliais, apoptose e morte celular. Desta forma, esses fenômenos podem desestabilizar a placa aterosclerótica, provocando eventos trombóticos isquêmicos.

Haraszthy e col., em 2000 identificaram vários tipos de patógenos periodontais nas placas ateroscleróticas de artérias obtidas em autopsias. Identificaram o *Bacteróides forsythus* em 30% dos espécimes testados, a *Porphyromonas gingivalis* em 26% e o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* em 18%.

Dias em 2003, analisou 61 balões retirados de angioplastias coronarianas, através de cadeia polimerase, para a verificação da presença dos agentes infecciosos. Em 78,7% dos balões houve a identificação de um ou mais microorganismos sendo que as bactérias periodontais foram *Porphyromonas gingivalis* em 28,6%, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* em 8,2%, *Bacteróides forsythus* em 20,4%, *Prevotellas intermédia* em 22,4%, e *Campylobacter rectus* em 24,5%. Ainda nesse trabalho verificou-se a coincidência da presença das bactérias periodontais *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteróides forsythus* no periodonto dos pacientes operados.

O mecanismo responsável pela relação entre a DP e a doença cardiovascular não está completamente definido. Alguns autores inferem que a inflamação crônica decorrente da doença periodontal poderia causar disfunção na função do endotélio (Herzberg e Meyer, 1996).

Kornman e col., em 1999 observaram que na DP há interação entre o lipopolissacáride bacteriano e os monócitos que levam à liberação de várias citocinas, e sugere que esse mecanismo seja importante para o início e a progressão da destruição periodontal. O lipopolissacáride bacteriano pode também ter um efeito sobre o vaso e desencadear a liberação de IL-1, fator de necrose tumoral- α e tromboxano A₂. Essas citocinas podem iniciar a

agregação e a adesão plaquetária e promover a formação de células espumosas lipídicas, com a deposição de colesterol na membrana vascular interna. Existe também liberação de fator de crescimento derivado de plaquetas pelos monócitos ativados pelo mesmo mecanismo, determinando a proliferação da musculatura lisa, levando ao espessamento da parede do vaso. Esse espessamento predisporia a formação do ateroma.

Os lipopolisacárides no tecido periodontal e na corrente circulatória desencadeariam uma resposta inflamatória tipo fase aguda que elevam o fibrinogênio sérico, a proteína C reativa (PCR) e as lipoproteínas ligadas ao colesterol (LDL), que são fatores de risco para doenças vasculares (Iwamoto e col., 2003).

Muitos trabalhos demonstraram o aumento da PCR em pacientes com DP (Ebersole e col., em 1997, Slade e col., 2001). Elter e col., em 2006, avaliaram 22 indivíduos saudáveis mas com doença periodontal que foram submetidos à desinfecção total da boca e avaliações da função endotelial e dos níveis séricos de mediadores da resposta inflamatória. Após o tratamento periodontal, houve redução da profundidade de sondagem da bolsa periodontal, melhora da função endotelial (observada na dilatação da artéria braquial), redução dos níveis de IL-6, e redução da PCR. Os autores concluem que após a eliminação da infecção crônica oral é possível uma melhora da função endotelial.

Tonetti e col., em 2007 relataram que 24 horas após o tratamento periodontal há uma inflamação sistêmica aguda de curta duração acompanhada de disfunção endotelial quando medida pela reatividade da

artéria braquial. Porém, seis meses após a remoção da infecção crônica oral ocorre uma melhora da função endotelial.

Recentemente, Al-Katama e col. (2007) verificaram que o controle da infecção e inflamação periodontais reduzia a atividade da artrite reumatóide. Nesse estudo, 17 pacientes com artrite reumatóide foram submetidos a tratamento da doença periodontal e reavaliados após 8 semanas, sendo comparados com 12 pacientes com artrite sem tratamento odontológico. Mesmo sem nenhuma mudança terapêutica durante o período do estudo, o grupo submetido à intervenção odontológica apresentou significativa melhora da atividade inflamatória aferida pelo índice DAS 28 e pela velocidade de hemossedimentação.

1.5 LES

O LES é uma doença auto-imune, crônica, de causa multifatorial e de etiologia desconhecida. É de distribuição universal podendo ser influenciada pelo sexo, idade e raça (Sato, 2002). A prevalência é estimada em 1/2.000 a 1/10.000 habitantes e tem forte predomínio no sexo feminino (9:1). Os primeiros sintomas surgem preferencialmente entre a segunda e quarta década de vida, porém pode se manifestar em qualquer idade (Sato, 2002).

O LES pode afetar vários órgãos e se manifestar sob diferentes padrões clínicos, tais como: glomerulonefrite, dermatite, vasculite, hemocitopenias, artrite, entre outros (Tsao e Grossman, 2001). O diagnóstico de LES pode ser confirmado, utilizando os critérios de

classificação propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (Tan e col., 1982 e Hochberg, 1997).

Fatores genéticos associados a ambientais resultam em desequilíbrio da imunorregulação do indivíduo. As anormalidades imunológicas incluem a hiperatividade funcional dos linfócitos T e B com elevada produção de anticorpos policlonais autoreativos, deposição de complexos imunes no tecido conjuntivo, disfunção de macrófagos, ausência de sinais adequados pelas células apresentadoras de antígenos, além de efeitos na estimulação de células T, mediadores pró-inflamatórios e alterações funcionais de linfócitos natural Killer (Tsao e Grossman, 2001). A elevada resposta das células B tem sido o principal mecanismo proposto para a geração de anticorpos anti-nucleares no LES (Tsao e Grossman, 2001).

O desencadeante da perda da regulação do sistema imune do indivíduo ainda não está bem determinado. A predisposição genética parece ser um dos fatores uma vez que cerca de 10% dos pacientes com LES tem parentes com alguma doença auto-imune. Entretanto, a influência genética isoladamente nem sempre é uma condição suficiente para induzir o lúpus e fatores ambientais podem ter uma participação importante. Sabe-se que a luz ultravioleta (40 a 60% dos pacientes são fotossensíveis), alguns fármacos (como a hidralazina e a procainamida), dietas ricas em gorduras saturadas, poluentes, cigarro e talvez o estresse físico ou psicológico extremo também podem desencadear ou agravar o LES (Crow e Fredman, 1997).

Em outros casos infecções brandas ou agudas podem desencadear ou agravar o lúpus, como o caso da infecção pelo vírus Epstein-Barr (James, 2001). Um dos mecanismos aventados para a teoria infecciosa no desencadeamento do LES seria a similaridade entre alguns antígenos celulares e virais. Isso ocorreria, por exemplo, entre o antígeno nuclear 1 do vírus Epstein-Barr e o Sm, este último capaz de despertar a formação de um anticorpo reconhecidamente específico do LES. Entretanto, não há nenhuma prova incontestável de que alguma bactéria, vírus ou parasita transmitam a doença (James, 2001).

A terapêutica do LES baseia-se na administração de corticóide e imunossupressores visando atenuar a resposta do sistema imune, controlando os sintomas e prevenindo de complicações futuras (Tsao e Grossman, 2001).

A atividade inflamatória do lúpus pode ser definida pela presença de manifestações potencialmente reversíveis (Liang e col., 1988). Assim, a atividade de doença é o reflexo das características e da graduação do acometimento do órgão afetado. A capacidade de avaliar o grau de atividade da doença no paciente com LES é de extrema importância, já que muitas decisões terapêuticas dependem da assertividade da decisão clínica do médico referente à atividade da doença (Decker, 1982).

Na literatura a atividade da doença é medida normalmente pelo grau de envolvimento do órgão (p.ex. glomerulonefrite, envolvimento hematológico e do sistema nervoso) ou pelas alterações sorológicas (títulos de anticorpos anti-DNA, nível de complemento e provas de atividade

inflamatória) (Liang, 1988). Tais índices são úteis por descreverem o impacto da doença em pacientes com LES, medirem o efeito de determinados tipos de tratamento e estratificam os pacientes de acordo com o prognóstico. Segundo Petri e col. (1991), o SLEDAI “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” 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.

1.6 ALTERAÇÕES BUCAIS NOS PACIENTES COM LES

As lesões orais mais freqüentes nos pacientes com LES são ulcerações nas mucosas, queilite angular, mucosite e glossite (Jorizzo e col., 1992, Cardinalli e col., 2000). Essas lesões podem eventualmente ser os primeiros sinais de atividade da doença (Josson e col., 1984).

Além disso, Rhotus e Johnson (1990) relataram a presença de xerostomia em 100% dos pacientes com LES estudados, afetando a mastigação, lubrificação, deglutição e paladar.

Uma erupção tardia da dentição permanente e decídua foi observada naqueles pacientes que fizeram uso crônico do corticóide, podendo levar também a calcificação dos canais radiculares (Story-Lewis e col., 1987).

1.7 RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM O LES

Prevalência

A relação entre DP e o LES ainda não está totalmente estabelecida, pois ainda não se conhece exatamente a prevalência da DP nos pacientes com lúpus. A literatura sobre o tema é escassa e os trabalhos não apresentam uniformidade metodológica, o que torna difícil um consenso sobre o assunto (Mutlu e col., 1993, Kobayashi e col., 2003).

Mutlu e col. (1993) estudaram as características da DP em 27 pacientes com LES e verificaram uma DP menos grave frente a menor profundidade de bolsas periodontais que os controles. No entanto, os índices gengivais e a presença de placas bacterianas foram similares nos 2 grupos estudados. Por outro lado, Meyer e col., em 1997 observaram que a extensão da gravidade da DP está claramente associada ao tempo e duração do lúpus.

Numa avaliação de 60 pacientes com lúpus, 70% apresentaram DP versus 50% em 82 indivíduos saudáveis (Kobayashi e col., 2003). Interessante que este estudo alerta para a observação de que pacientes com lúpus apresentam menor gravidade da DP que indivíduos saudáveis (menores profundidades de bolsas periodontais, menor porcentagem de sangramento à sondagem e menor perda de inserção periodontal).

Em um estudo nacional, Fabbri e col. (2006a) verificaram uma menor prevalência da DP no lúpus (57,1%) em relação ao grupo controle (80%).

Nesse estudo foram avaliados 42 pacientes com LES sob tratamento com ciclofosfamida e 20 controles.

Alterações da imunidade

Os anticorpos anti-fosfolípidos são comumente encontrados nos pacientes com LES e estão associados com eventos trombóticos e perda fetal. A prevalência anticorpos anticardiolipina nos pacientes com periodontite crônica e periodontite agressiva generalizada foi respectivamente 16,2% e 19,3% maior do que em pacientes saudáveis e em pacientes com periodontite agressiva localizada (Schenken e col., 2003). Pacientes com esses anticorpos demonstraram aumento de profundidade de bolsa periodontal e maior perda de inserção quando comparados com controles sem os anticorpos (Schenken e col., 2003).

Novo e col. (1999) verificaram a associação entre anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos e presença de periodontite no LES, mas que não se confirmou na artrite reumatóide. Esses autores acreditam que a hiperreatividade e a ativação policlonal das células B contra bactérias periodontais poderiam ser os responsáveis pelo auto-anticorpo.

Kobayashi e col. em 2003 observaram que os receptores leucocitários Fc para IgG (FcγR) desempenham um papel muito importante na formação de imunocomplexos, e correlacionaram a patogênese da DP e do LES com uma susceptibilidade geneticamente mediada relacionada ao genótipo do FcγR .

Relação da Doença Periodontal com o corticóide e com a atividade do LES.

Alguns autores sustentam que o uso de anti-inflamatórios e de corticóide possam diminuir a gravidade e a prevalência da doença periodontal (Been e Engel, 1984, Safkan e Knuutila, 1984, Sooriyamoorthy e Gower, 1989, Mutlu e col., 1993).

Neste sentido, Fabbri (2004 e 2006b) realizou na Divisão de Odontologia e no Serviço de Reumatologia do HCFMUSP, um estudo com 10 pacientes com LES que faziam o uso apenas de cloroquina e 10 pacientes que faziam o uso de cloroquina e de corticóide há mais de 6 meses. Os pacientes com LES sob corticoterapia apresentaram menor gravidade da DP, quando avaliada pelo índice de sangramento sulcular, do que pacientes com lúpus que não tomaram corticóide. Ressalte-se que após o tratamento periodontal, o grupo com prednisona apresentou valores significativamente menores do ISS em relação ao grupo sem esta droga.

Por outro lado, Fernandes em 2006 reportou que pacientes com LES Juvenil com maior tempo de doença, e maior dose cumulativa de prednisona apresentaram maior frequência de gengivite que controles. A explicação para esse fato segundo alguns autores (Souza e col., 2005) seria que pacientes sob uso de corticosteróide apresentam aumento do apetite e, como consequência, fazem refeições mais frequentes e hipercalóricas, necessitando de mais cuidados orais.

Em relação à influência do tratamento da doença periodontal na evolução e na atividade do LES, existem dados muito escassos na literatura médica internacional.

No estudo de Fabbri (2004 e 2006b) a VHS decresceu significativamente nos pacientes com LES com e sem corticoterapia, após 8 semanas do tratamento periodontal, enquanto a PCR não apresentou alterações. Os escores de SLEDAI desses pacientes mostraram uma tendência à redução, talvez não significativas frente o tamanho da amostra. O desenho do estudo não permitiu determinar o motivo desta tendência em relação à atividade de doença, que poderia decorrer simplesmente do próprio tratamento do LES.

Por outro lado, outro autor (Fernandes, 2006), ao estudar LES juvenil, não encontrou associação de DP com o tipo de manifestação clínica, atividade da doença, dano cumulativo do lúpus e alterações laboratoriais.

Considerando-se que o lúpus é uma doença auto-imune, com atividade inflamatória, sob influência de fatores infecciosos e imunoinflamatórios, é plausível supor que a DP, uma condição na quais esses parâmetros estão presentes, poderia influenciar o seu curso. Assim, permanece obscuro se o tratamento da DP poderia influenciar a atividade do LES, o que justifica a realização deste estudo.

2. OBJETIVO

- Verificar a influência do tratamento da doença periodontal na atividade clínica do lúpus eritematoso sistêmico.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), protocolo de pesquisa número 736/04, e todos os participantes assinaram o termo de livre consentimento esclarecido (ANEXO A).

3.1 CASUÍSTICA

Foram avaliados consecutivamente 42 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) em seguimento regular no serviço de Reumatologia do HCFMUSP, submetidos numa primeira etapa aos seguintes critérios:

Os critérios de inclusão:

- Diagnóstico de LES definido segundo o Colégio Americano de Reumatologia (ANEXO C);
- Idade entre 15 e 45 anos;
- Estar sob tratamento com ciclofosfamida endovenosa mensal há pelo menos 20 dias, com indicação de manutenção do esquema terapêutico durante todo o tempo de seguimento;
- Presença de pelo menos cinco dentes.

Os critérios de exclusão:

- Tabagismo;
- Etilismo;
- Gestação;

- Presença de outra doença sistêmica que interfira na saúde periodontal (ex.p. diabetes mellitus insulino-dependente);
- Uso de medicamentos que alteram os tecidos periodontais (fenitoína, valproato de sódio, ciclosporina e diidropiridinas);
- Urgência odontológica: dor, traumatismo dentário, afecções periodontais agudas e urgências relacionadas à Estomatologia (candidíase, herpes);
- Pacientes que alteraram a terapêutica ao longo do estudo.

A pesquisa incluiu uma avaliação de dados sócio-demográficos, idade atual, raça, sexo, renda familiar, tempo de duração da doença LES, número de pulsos de ciclofosfamida realizadas antes e após o tratamento odontológico e a dose atual de prednisona (Anexo B).

Na visita inicial, os pacientes foram randomizados por um programa de computador (Excel) em dois grupos de 21 indivíduos. Um seria tratado imediatamente após a visita inicial e outro que teria o tratamento odontológico postergado em três meses.

Os 42 pacientes selecionados nessa etapa do estudo foram submetidos a uma avaliação clínica de maneira cega por um mesmo reumatologista e uma avaliação odontológica pelo mesmo dentista.

3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica constou da avaliação da atividade da doença através do escore SLEDAI “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” (Anexo B) bem como a mensuração da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR).

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica na visita inicial, outra avaliação imediatamente antes do tratamento odontológico, e por fim, nova avaliação três meses após o final desse tratamento.

3.3 AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

A avaliação odontológica teve como parâmetros a aferição do sangramento do sulco gengival, a medida da profundidade da bolsa periodontal e do nível de inserção periodontal.

Para fim de se estabelecer a graduação da doença periodontal, utilizou-se 3 índices baseados nesses parâmetros: Índice do Sangramento Sulcular (ISS), Índice da Profundidade da Bolsa (PB) e o Índice do Nível de Inserção Periodontal (NI) (ANEXO D).

1. Índice de Sangramento Sulcular: foi obtido através da visualização do sangramento periodontal após 15 segundos da sondagem ao redor de cada dente, com a sonda milimetrada. O valor atribuído ao ISS

para cada paciente foi a porcentagem dos dentes com sangramento à sondagem (Mühlemann e Son, 1971).

2. Profundidade da Bolsa Periodontal (PB): foi realizada em todos os dentes em quatro pontos pré-estabelecidos: mesial, distal, vestibular e lingual ou palatino através da sonda periodontal milimetrada. O valor de cada local examinado corresponde à distância da margem gengival até o fundo da bolsa periodontal. O valor da PB para cada dente foi igual a média da sondagem nos quatro pontos estabelecidos. O valor da PB para cada paciente foi estabelecido pela média dos valores das sondagens, isto é, a soma dos valores da PB de cada dente dividido pelo número de dentes do paciente (Russel, 1956).

3. Nível de Inserção Periodontal (NI) (Figura 3): foi obtido através da avaliação da distância da junção esmalte-cimento do dente até o fundo da bolsa periodontal, em quatro pontos pré-estabelecidos como descrito anteriormente para a PB, com uma sonda milimetrada. O valor da NI para cada dente foi igual à média da sondagem nos quatro pontos determinados. O valor da NI para cada paciente foi estabelecido pela média dos valores das sondagens, isto é, a soma dos valores da NI de cada dente dividido pelo número de dentes do paciente (Nyman e Lindhe, 1985).

Foram realizadas, para todos os pacientes, radiografias panorâmicas antes do tratamento odontológico para a avaliação de focos infecciosos orais.

Os pacientes foram submetidos à avaliação odontológica na visita inicial, outra avaliação imediatamente antes do tratamento odontológico e finalmente nova avaliação 3 meses após o final desse tratamento.

Figura 3. Sondagem periodontal com sonda milimetrada



3.4 PACIENTES COM LES CANDIDATOS AO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

Após a primeira etapa de seleção (casuística e método, p. 25) os pacientes foram submetidos a novos critérios de exclusão para a escolha dos que realizariam o tratamento odontológico:

Critério de exclusão (segunda etapa):

- ISS igual a zero (pacientes com saúde periodontal ou sem atividade da DP)

- SLEDAI menor que dois (pacientes sem atividade ou com atividade mínima do LES)

Todos os pacientes avaliados, que por algum motivo foram excluídos do trabalho, também receberam tratamento odontológico quando necessário.

3.5 TRATAMENTO E SEGUIMENTO ODONTOLÓGICO

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento periodontal não-cirúrgico que durou em média duas semanas e constou da instrução de higiene oral e controle do biofilme dental, raspagem supra-gengival e polimento coronário, raspagem subgengival e alisamento radicular (Figura 4). Quando necessário foram efetuadas exodontias de dentes inaproveitáveis, tratamentos endodônticos e restaurações dentárias para a remoção de qualquer foco infeccioso (Genco, 1999b). O tratamento odontológico foi executado dentro dos princípios já aceitos na literatura (Baratieri e Andrada, 1989, Paiva e Alvares, 1978) pelo mesmo operador.

Figura 4. Tratamento periodontal não-cirúrgico



Não foi necessário o uso de antibiótico como profilaxia e nem como terapêutica para nenhum paciente durante o tratamento odontológico.

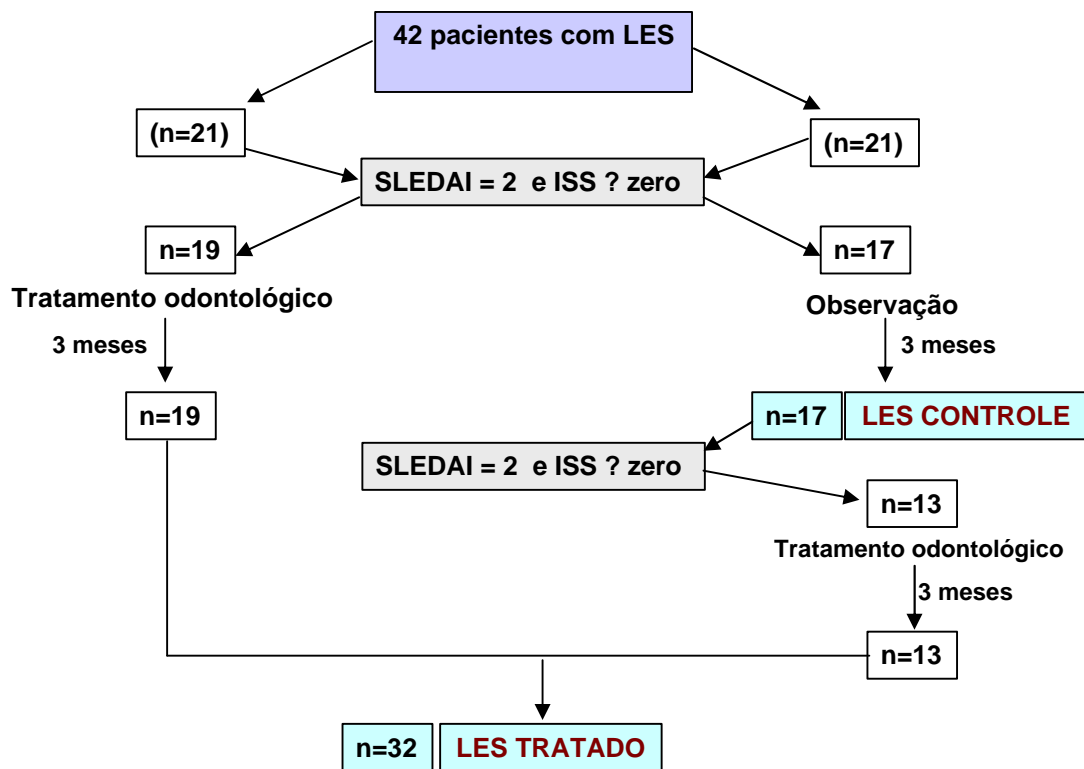
Os pacientes que apresentassem durante o tempo de espera do tratamento odontológico alguma urgência odontológica seriam prontamente atendidos e excluídos do estudo, o que não ocorreu durante o trabalho.

O grupo denominado TRATADO recebeu o tratamento odontológico imediatamente após a visita inicial e foi reavaliado após três meses do término do mesmo (Figura 5).

O grupo CONTROLE foi acompanhado durante 3 meses sem intervenção odontológica. Após esse período, os pacientes desse grupo foram reavaliados do ponto de vista clínico e odontológico e submetidos aos critérios de exclusão para definir os que estavam aptos para o tratamento odontológico. Nessa etapa foram excluídos dois pacientes com SLEDAI menor que 2 e dois pacientes com ISS igual a zero.

Os pacientes aptos a receber tratamento odontológico passaram nessa fase, a integrar o grupo TRATADO (Figura 5), sendo avaliados novamente do ponto de vista clínico e odontológico após 3 meses do término do tratamento odontológico.

Figura 5. Desenho da linha do trabalho para os 2 grupos estudados



* As avaliações clínicas e odontológicas foram cegas.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se freqüências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre dois grupos utilizou-se o teste t Student. (Rosner, 1986). Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (Rosner, 1986).

Para se testar a homogeneidade entre proporções foi utilizado o teste qui-quadrado (Rosner, 1986) ou o teste exato de Fisher (que é indicado quando freqüências esperadas forem menores do que 5) (Rosner, 1986) .

Para a comparação dos momentos pré- e pós-tratamento utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon (Rosner, 1986) e para a comparação de mais momentos utilizou-se o teste não-paramétrico de Friedman (Rosner, 1986).

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DOS GRUPOS

Na primeira etapa, foram selecionados 42 pacientes com LES após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Esses pacientes tinham média de idade de $31,28 \pm 10,08$ anos, 80,95 % eram femininos, 80,95 % eram brancos, e com renda familiar de $1003 \pm 817,66$ reais.

Estes pacientes apresentaram uma média de tempo de doença de $9,93 \pm 6,74$ anos, estavam tomando prednisona com dose média diária de $28,21 \pm 26,01$ mg/dia e haviam sido submetidos a $4,93 \pm 4,25$ pulsos de ciclofosfamida antes do tratamento odontológico. Apresentavam escores médios de SLEDAI de $5,90 \pm 4,30$, de PCR de $4,37 \pm 5,37$ mg/dl e de VHS de $23,31 \pm 24,86$ mm/h. Nesta avaliação o ISS era de $34,89 \pm 32,19$ %, a PB era de $1,39 \pm 0,47$ mm e o NI era de $2,04 \pm 1,04$ mm (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes com LES selecionados na primeira etapa

Pacientes selecionados (n=42)		
Idade (anos)		31,28 ± 10,08
Sexo	Feminino (n/%)	80,95
Raça	Branca (n/%)	80,95
Renda Familiar (R\$)		1003 ± 817,66
Tempo de LES (anos)		9,93 ± 6,74
SLEDAI		5,90 ± 4,30
Prednisona (mg/dia)		28,21 ± 26,01
Pulsos de ciclofosfamida (n°)		4,93 ± 4,25
PCR (mg/dl)		4,37 ± 5,37
VHS (mm/h)		23,31 ± 24,86
ISS (%)		34,89 ± 32,19
PB (mm)		1,39 ± 0,47
NI (mm)		2,05 ± 1,04

Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão, ISS: índice de sangramento sulcular, PB: profundidade da bolsa periodontal, NI: nível de inserção.

Após a randomização desses 42 pacientes para fins de estabelecer os que seriam imediatamente tratados do ponto de vista odontológico e os que teriam seu tratamento adiado durante três meses, procedeu-se a aplicação da segunda etapa dos critérios de exclusão. Após a aplicação desses critérios, 2 pacientes randomizados para o tratamento odontológico imediato foram excluídos (um por apresentar SLEDAI < 2 e um com ISS igual a zero). Além desses, mais quatro pacientes randomizados para o tratamento odontológico após três meses da avaliação inicial foram excluídos (um por apresentar SLEDAI < 2 e três pacientes com ISS de zero).

Os pacientes que não fizeram o tratamento odontológico imediato constituíram o grupo denominado CONTROLE, composto por 17 pacientes.

No grupo CONTROLE, após 3 meses em observação, procedeu-se uma nova aplicação dos critérios de exclusão para estabelecer os pacientes aptos ao tratamento odontológico. Nesse procedimento foram excluídos mais quatro pacientes: dois por apresentar ausência de doença periodontal ativa (ISS = 0) e dois por apresentar baixa ou nenhuma atividade do LES (SLEDAI < 2).

Os pacientes do grupo CONTROLE aptos ao tratamento odontológico, passaram a pertencer ao grupo TRATADO. Este era similar ao grupo TRATADO na visita inicial quanto ao tempo de LES, número de pulsos de ciclofosfamida, dose de prednisona, atividade da doença assim como valores de VHS e da PCR, e dos demais parâmetros periodontais.

O grupo TRATADO e CONTROLE foram similares quanto à idade ($32,66 \pm 10,41$ vs. $29,06 \pm 8,19$ anos, $p=0,22$ respectivamente), ao sexo feminino (78,12 vs. 94,12 %, $p=0,23$), a raça branca (78,12 vs. 94,12 %, $p=0,23$) e renda familiar ($848,44 \pm 568,46$ vs. $837,65 \pm 686,65$ reais, $p=0,95$ respectivamente) (Tabela 2).

Para os grupos TRATADO e CONTROLE, não houve diferença quanto à duração da doença ($10,66 \pm 6,74$ vs. $11,00 \pm 6,53$ anos, $p=0,83$ respectivamente), dose média de prednisona ($27,61 \pm 16,56$ vs. $27,94 \pm 16,71$ mg/dia, $p=0,94$ respectivamente), número de pulsos de ciclofosfamida ($5,84 \pm 4,78$ vs. $4,53 \pm 4,78$, $p=0,17$ respectivamente) e escores de SLEDAI ($5,94 \pm 4,24$ vs. $6,29 \pm 4,35$, $p=0,72$ respectivamente) (Tabela 2).

Na visita inicial os grupos TRATADO e CONTROLE não diferiram quanto a PCR ($4,7 \pm 4,61$ vs. $4,12 \pm 5,86$ mg/dia, $p=0,34$ respectivamente) e

a VHS ($20,69 \pm 23,88$ vs. $23,41 \pm 21,92$ mm/h, $p=0,80$ respectivamente) (Tabela 2).

As avaliações periodontais antes do tratamento periodontal para o grupo TRATADO e CONTROLE foram similares quanto ao índice de sangramento sulcular (ISS) ($40,75 \pm 30,98$ vs. $40,72 \pm 36,19$ %, $p=0,89$ respectivamente), profundidade da bolsa periodontal (PB) ($1,73 \pm 1,80$ vs. $1,48 \pm 0,59$ mm, $p=0,80$ respectivamente) e nível de inserção periodontal (NI) ($2,47 \pm 1,96$ vs. $1,91 \pm 1,13$ mm, $p=0,18$ respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes com LES no grupo TRATADO e CONTROLE

		TRATADO (n=32)	CONTROLE (n=17)	p
Idade (anos)		$32,66 \pm 10,41$	$29,06 \pm 8,19$	0,22
Sexo	Feminino (%)	78,12	94,12	0,23
Raça	Branca (%)	78,12	94,12	0,23
Renda Familiar (R\$)		$848,44 \pm 568,46$	$837,65 \pm 686,65$	0,95
Tempo de LES (anos)		$10,66 \pm 6,74$	$11,00 \pm 6,53$	0,83
SLEDAI		$5,94 \pm 4,24$	$6,29 \pm 4,35$	0,73
Prednisona (mg/dia)		$27,61 \pm 16,56$	$27,94 \pm 16,71$	0,94
Pulsos de ciclofosfamida (n°)		$5,84 \pm 4,78$	$4,53 \pm 4,78$	0,17
PCR (mg/dl)		$4,7 \pm 4,61$	$4,12 \pm 5,86$	0,34
VHS (mm/h)		$20,69 \pm 23,88$	$23,41 \pm 21,92$	0,80
ISS (%)		$40,75 \pm 30,98$	$40,72 \pm 36,19$	0,89
PB (mm)		$1,73 \pm 1,80$	$1,48 \pm 0,59$	0,80
NI (mm)		$2,47 \pm 1,96$	$1,91 \pm 1,13$	0,18

Os valores foram expressos em média \pm desvio-padrão, ISS: índice de sangramento sulcular, PB: profundidade da bolsa periodontal, NI: nível de inserção.

4.2 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

O tratamento odontológico no grupo TRATADO (n=32) foi eficaz no controle da doença periodontal, pois houve redução significativa do ISS ($40,75 \pm 30,98$ vs. $15,19 \pm 17,22$ %, $p < 0,01$). Por outro lado no grupo CONTROLE, não houve variação no ISS ($40,72 \pm 36,19$ vs. $36,70 \pm 34,42$ mm, $p = 0,33$) após três meses de observação (Tabela 3).

Além disso, houve também redução significativa do PB no grupo TRATADO após tratamento periodontal ($1,73 \pm 1,80$ vs. $1,10 \pm 0,29$ mm, $p < 0,01$), assim como a redução significativa do nível de inserção periodontal (NI) ($2,47 \pm 1,96$ vs. $1,68 \pm 0,90$ mm, $p < 0,01$).

Por outro lado, no grupo CONTROLE não houve redução do PB ($1,48 \pm 0,59$ vs. $2,23 \pm 2,47$ mm, $p = 0,91$) e nem do NI ($1,91 \pm 1,13$ vs. $2,50 \pm 2,60$ mm, $p = 0,39$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Parâmetros de avaliação odontológica dos pacientes com LES no grupo TRATADO e CONTROLE

	Grupo	Pré Tratamento	3 meses	p
ISS (%)	TRATADO (n=32)	$40,75 \pm 30,98$	$15,19 \pm 17,22$	<0,01
	CONTROLE (n=17)	$40,72 \pm 36,19$	$36,70 \pm 34,42$	0,33
PB (mm)	TRATADO (n=32)	$1,73 \pm 1,80$	$1,10 \pm 0,29$	<0,01
	CONTROLE (n=17)	$1,48 \pm 0,59$	$2,23 \pm 2,74$	0,91
NI (mm)	TRATADO (n=32)	$2,47 \pm 1,96$	$1,68 \pm 0,90$	<0,01
	CONTROLE (n=17)	$1,91 \pm 1,13$	$2,50 \pm 2,60$	0,39

ISS: Índice do sangramento sulcular; PB: profundidade da bolsa periodontal; NI: Nível de inserção

4.3 EFEITO DO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO SOBRE A ATIVIDADE DO LES

Após o tratamento odontológico, houve redução significativa dos escores do SLEDAI no grupo TRATADO ($5,94 \pm 4,24$ vs. $3,38 \pm 3,30$, $p=0,04$). Por outro lado, no grupo CONTROLE o SLEDAI não se alterou ($6,29 \pm 4,36$ vs. $6,00 \pm 5,52$, $p=0,40$) (Tabela 4).

Os valores da PCR se mantiveram estáveis após o tratamento odontológico, tanto no grupo TRATADO ($4,7 \pm 4,61$ vs. $4,71 \pm 5,67$ mg/dl, $p=0,79$) quanto no grupo CONTROLE ($4,13 \pm 5,87$ vs. $4,27 \pm 5,00$ mg/dl, $p=0,46$) (Tabela 4).

Da mesma forma, a VHS permaneceu sem alterações dos seus níveis no grupo TRATADO ao longo do tratamento ($20,69 \pm 23,88$ vs. $16,31 \pm 13,26$ mm/h, $p=0,64$). No grupo CONTROLE também não ocorreu alteração da VHS ($23,41 \pm 21,92$ vs. $17,35 \pm 15,51$ mm/h, $p=0,44$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Parâmetros inflamatórios e de atividade dos pacientes com LES no grupo TRATADO e CONTROLE

	Grupo	Pré Tratamento	3 meses	p
SLEDAI	TRATADO (n=32)	5,94 ± 4,24	3,38 ± 3,30	0,04
	CONTROLE (n=17)	6,29 ± 4,36	6,00 ± 5,52	0,4
PCR (mg/dl)	TRATADO (n=32)	4,7 ± 4,61	4,71 ± 5,67	0,79
	CONTROLE (n=17)	4,13 ± 5,87	4,27 ± 5,00	0,46
VHS (mm/h)	TRATADO (n=32)	20,69 ± 23,88	16,31 ± 13,26	0,64
	CONTROLE (n=17)	23,41 ± 21,92	17,35 ± 15,51	0,44

Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão, SLEDAI: índice da atividade do LES, PCR: Proteína C reativa, VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

A comparação entre os parâmetros odontológicos finais em relação aos iniciais revelou que no grupo TRATADO houve uma redução significativa de ISS ($p=0,02$) e NI ($p=0,01$) e uma tendência a redução do PB (0,07) em relação ao grupo CONTROLE (Tabela 5). Da mesma forma, houve também redução significativa do SLEDAI ($p<0,05$), porém não nos valores da PCR ($p=0,43$) e VHS ($p=0,74$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Variação dos parâmetros odontológicos e clínicos na fase final e inicial no grupo TRATADO e CONTROLE

	Grupo	Variação (final-inicial)	P
ISS (%)	TRATADO (n=32)	- 25,56 ± 26,98	0,02
	CONTROLE (n=17)	- 4,02 ± 21,88	
PB (mm)	TRATADO (n=32)	- 0,63 ± 1,87	0,07
	CONTROLE (n=17)	0,65 ± 2,45	
NI (mm)	TRATADO (n=32)	- 0,79 ± 2,04	0,01
	CONTROLE (n=17)	0,58 ± 2,45	
SLEDAI	TRATADO (n=32)	- 2,56 ± 4,37	<0,05
	CONTROLE (n=17)	- 0,29 ± 4,10	
PCR (mg/dl)	TRATADO (n=32)	0,01 ± 6,63	0,43
	CONTROLE (n=17)	0,14 ± 6,58	
VHS (mm/h)	TRATADO (n=32)	- 4,38 ± 22,28	0,74
	CONTROLE (n=17)	- 6,06 ± 22,58	

Os valores foram expressos em média ± desvio-padrão, ISS: índice de sangramento sulcular, PB: Profundidade da bolsa periodontal, NI: Nível de inserção, SLEDAI: índice da atividade do LES, PCR: Proteína C reativa, VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

5. DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS CRÍTICOS DO MÉTODO E CASUÍSTICA

Definição da amostra

Um dos principais aspectos do presente estudo foi caracterizar e uniformizar adequadamente a amostra selecionada. Desta forma, foi necessária a exclusão dos principais fatores de risco para a doença periodontal quando da seleção dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, o que possibilitou a inclusão apenas daqueles com DP devido ao acúmulo de agentes infecciosos.

A idade avançada foi um fator a ser limitado porque os pacientes idosos apresentam maior prevalência da DP em relação à população em geral devido ao dano cumulativo da doença (Papapanou e Lindhe, 1997).

A gravidez foi outro importante fator de exclusão visto que o aumento do estrógeno e da progesterona produzem uma resposta inflamatória exacerbada nos tecidos gengivais (Papapanou e Lindhe, 1997).

Os pacientes com LES que tivessem qualquer outra condição sistêmica foram excluídos pelo fato de algumas doenças estarem relacionadas diretamente com a saúde periodontal. É sabido que o diabetes mellitus propicia uma maior inflamação periodontal diante do acúmulo do biofilme dental do que os não diabéticos, sendo que a prevalência da DP é de 3 pacientes diabéticos para 1 indivíduo saudável (Wheba e Vannucci, 2002). Foi também observado que os pacientes com diabetes de longa duração e controle inadequado apresentam maior perda de inserção

periodontal e óssea do que os diabéticos com um bom controle metabólico (Safkan-Seppälä e Ainamo, 1992).

Pacientes tabagistas foram excluídos, pois substâncias relacionadas ao cigarro, como a nicotina, o monóxido de carbono e o cianeto de hidrogênio prejudicam a saúde periodontal. Tais substâncias podem agir como vasoconstrictores, o que resulta em isquemia do tecido, redução da resposta vascular inflamatória e do reparo celular. Além disso, acredita-se que elas ajam diretamente sobre os macrófagos e os fibroblastos, resultando num retardo da cicatrização tecidual (Bergström,1989, Goultschin e col., 1990).

Foram avaliados, nos dois grupos na visita inicial e nas subseqüentes, os dados sócio-demográficos, a duração da doença, a atividade clínica e os exames laboratoriais para que os grupos fossem homogêneos no início do tratamento odontológico. Desta forma foi possível avaliar a real influência do tratamento odontológico na inflamação e na doença, medidos através de parâmetros definidos. Esses cuidados são essenciais para esta avaliação e nem sempre foram levados em consideração em outros trabalhos (Mutlu e col., 1993, Kobayashi e col., 2003).

Uma vez que os pacientes com lúpus podem apresentar diferentes manifestações clínicas e por isso distintas terapêuticas, para uniformizar os grupos a ser estudados, optou-se pela inclusão apenas de pacientes recebendo ciclofosfamida endovenosa e corticóide em dose médias similares.

Sabe-se que o corticóide atua sobre os tecidos periodontais (Mutlu e col., 1993), e pode reduzir o processo inflamatório da DP. De fato, um trabalho prévio verificou que pacientes com lúpus sob corticoterapia apresentavam uma DP mais benigna (Fabbri, 2004), e respondiam melhor ao tratamento odontológico. Para excluir esse fator de interferência, optou-se por pacientes que mantiveram a dose constante de corticóide durante o estudo.

Outro cuidado importante foi afastar a influência de outros medicamentos que pudessem influenciar a saúde periodontal, como a ciclosporina, nefedipina entre outros (Hassel, 1981, James e col., 1995, Lucas e col., 1985).

O SLEDAI foi o índice escolhido para avaliação da atividade da doença, pois Petri e col. em 1991 consideraram o critério mais sensível às modificações da atividade da doença. O critério de exclusão de SLEDAI menor que dois foi estabelecido pelo autor, pois não há na literatura um valor mínimo que determina a atividade mínima do LES.

Diagnóstico e graduação da Doença Periodontal

A idéia inicial deste estudo era incluir apenas pacientes com DP grave. Entretanto, os pacientes com lúpus apresentavam uma saúde periodontal melhor do que a inicialmente esperada, e por isso foram incluídos pacientes com qualquer grau de DP. Esse dado também foi evidenciado em outros trabalhos (Fabbri, 2006a, Mutlu e col., 1993) e pode ser explicado pelo uso do corticóide. A escolha do período de três meses

para a avaliação dos resultados também foi utilizado em outros trabalhos na literatura (Lövdal e col., 1961, Suomi e col., 1971).

O diagnóstico e a graduação da DP não estão estabelecidos de forma consensual na literatura, dificultando a elaboração de novos trabalhos e dificultando a análise dos resultados dos trabalhos já existentes.

A atividade da doença periodontal pode ser observada pelo sangramento espontâneo do sulco gengival ou após a sondagem (Mühlemann e Son, 1971). Esse sangramento sinaliza a presença de inflamação nos tecidos periodontais e apenas os pacientes com inflamação periodontal (ISS maior que zero) puderam ser incluídos. Somente no grupo que recebeu tratamento periodontal houve redução do ISS.

O Índice da Profundidade da Bolsa (PB) também foi utilizado, pois quanto maior a profundidade da bolsa mais grave é a doença periodontal e conseqüentemente mais danos traz ao sistema mastigatório e imunológico dos pacientes com LES. O PB é um índice sensível, embora dependa da habilidade do examinador, presença ou não de tártaro e da sensibilidade do paciente para suportar a sondagem da bolsa (Papapanou e Lindhe, 1997). O grupo tratado também apresentou redução do PB, o que não foi observado nos controles.

As bolsas periodontais são sulcos gengivais aprofundados patologicamente que se desenvolvem em locais infectados e são importantes porque representam o potencial habitat subgengival para as bactérias periodontopáticas, principalmente as Gram negativas (Overman, 2000). A profundidade da bolsa determinada pela sonda geralmente não é a

mesma do nível de inserção, uma vez que a medida da PB é feita a partir da margem gengival e o nível de inserção a partir da junção esmalte-cimento. A margem gengival está sujeita à mudança de posição, podendo estar a vários milímetros da junção esmalte-cimento (Papapanou e Lindhe, 1997). Consequentemente um índice com um ponto fixo para a medida do nível de inserção periodontal representa um parâmetro objetivo para o acompanhamento da evolução da DP dos pacientes ao longo do trabalho. O NI dos pacientes tratados também sofreu redução após o tratamento periodontal.

As radiografias panorâmicas antes do tratamento odontológico foram realizadas para o diagnóstico de focos infecciosos orais. Apesar de ser um exame de pouca precisão, apresenta como vantagens, o baixo custo, baixa irradiação e fácil execução. Não foram realizadas as radiografias intra-orais com a técnica interproximal, tidas como protocolo para o diagnóstico da quantidade de perda óssea alveolar (Eggen, 1969) primeiro, porque o objetivo do trabalho não era o diagnóstico da DP nos pacientes com LES e segundo por ser um exame complementar trabalhoso e de alto custo.

Existe a possibilidade dos microorganismos orais, mas não periodontais, como por exemplo, as bactérias anaeróbicas de origem endodontia, de se disseminarem através da corrente sanguínea e provocarem uma resposta imunoinflamatórias no hospedeiro (Horiba e col., 1990). No presente estudo procurou-se também excluir todos os potenciais focos de infecção oral além do periodontal através de restaurações, tratamento de canais e exodontias de dentes inaproveitáveis.

5.2 A DOENÇA PERIODONTAL E O LES

A DP apresenta algumas semelhanças com o LES. Ambas são inflamatórias e crônicas com determinados fatores de risco semelhantes, tais como predisposição genética, raça negra, tabagismo, estresse e gravidez.

Considerando-se ainda que o lúpus é uma doença auto-imune, com atividade inflamatória, sob influência de fatores ambientais e infecciosos, é plausível supor que a DP poderia influenciar o seu curso. A perspectiva de que o tratamento da doença periodontal pudesse de alguma forma melhorar a evolução do lúpus, somado ao fato de não haver dados a esse respeito na literatura, nos motivou a realizar este trabalho.

No presente estudo a redução da atividade do lúpus, observada pelo SLEDAI, em paralelo com a queda dos índices periodontais, ficou evidente no grupo dos pacientes que receberam tratamento odontológico. Comportamento paralelo entre melhora da condição periodontal e atividade de doença também ficou evidente em estudo recente com pacientes com artrite reumatóide, cujo desenho foi muito similar a este (Al-Katma e col., 2007). Contudo, Fernandes em 2006 não demonstrou associação da atividade da doença com os parâmetros periodontais em pacientes com LES Juvenil.

Poder-se-ia, entretanto considerar a melhora do lúpus como decorrente do tratamento imunossupressor, porém o grupo controle, que recebeu o mesmo tratamento não apresentou queda significativa do SLEDAI, tornando improvável esta hipótese. Assim, o tratamento da DP

parece facilitar o controle da atividade da doença frente a uma mesma terapêutica medicamentosa.

Algumas hipóteses podem ser aventadas para explicar a melhora da atividade do lúpus com a eliminação da DP. Sabe-se que os patógenos da cavidade bucal e suas toxinas podem agir diretamente nos tecidos, gerando uma resposta inflamatória com altos níveis de citocinas ou de imunocomplexos que podem se depositar: nos rins provocando glomerulonefrites e tubulopatias ou no subendotélio vascular provocando aterosclerose ou nas cartilagens provocando artrite, ou em algum local do corpo provocando algum tipo de doença de difícil diagnóstico (DeStefano e col., 1993, Mercado e col., 2003).

Kornman e col. em 1999 descreveu que o lipopolissacáride bacteriano periodontal pode ter um efeito vascular significativo e desencadear a liberação da IL-1, fator de necrose tumoral- α e tromboxano A₂. Para os pacientes com LES comprometidos do ponto de vista vascular, essas alterações desencadeadas por periodontopatógenos poderiam agravar ainda mais a doença.

Além disso, já foi demonstrado que os receptores leucocitários Fc para IgG (Fc γ R) desempenham um papel fundamental nos imunocomplexos e na patogênese do LES e da DP (Kobayashi e col., 2003). Assim, esses autores apontam para uma correlação da patogênese da DP e do LES mediada por aspectos genéticos, como a presença de determinado genótipo Fc γ R (Kobayashi e col., 2003).

As citocinas da doença periodontal poderiam iniciar uma resposta de fase aguda sistêmica. As periodontites estão associadas ao aumento dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR, fibrinogênio e citocinas (Loss e col., 2000). Ebersole e col., em 2000, demonstrou o aumento do nível da proteína C reativa (PCR) em pacientes com DP. Os pacientes do presente trabalho tiveram a PCR e a VHS estáveis ao longo do trabalho. Esse fato pode ser explicado pelo período relativamente curto de acompanhamento ou talvez a pouca gravidade da DP.

Todas essas possibilidades fisiopatológicas são plausíveis e justificam a realização de outros estudos sobre o tema. Entretanto este estudo sugere fortemente que medidas simples, mas eficazes no tratamento da doença periodontal propiciam um melhor controle da doença, com melhor qualidade de vida dos pacientes.

6. CONCLUSÃO

O tratamento odontológico propiciou a melhora da doença periodontal nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, associada a uma redução significativa na atividade da doença aferida pelo SLEDAI.

7. ANEXOS

ANEXO A



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“A Doença Periodontal no controle do Lúpus Eritematoso Sistêmico”**
- PESQUISADOR: **Cristiana Fabbri**.....
- CARGO/FUNÇÃO: **Cirurgião- Dentista** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: **75.553**.....
- UNIDADE DO HCFMUSP: **Divisão de Odontologia ICHCFMUSP**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- | | | |
|-------------|-----------------------|-------------|
| SEM RISCO | RISCO MÍNIMO X | RISCO MÉDIO |
| RISCO BAIXO | RISCO MAIOR | |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 MESES**
-

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

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

O Sr.(a) esta sendo convidado a participar de um estudo que avaliará nos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) a presença de um problema bucal chamado doença periodontal.

A doença periodontal manifesta-se como uma infecção da gengiva e dos tecidos que seguram os dentes, levando ao enfraquecimento e queda dos mesmos. A inflamação e a infecção da doença periodontal ou qualquer outra infecção oral poderiam dificultar o controle do lúpus.

Assim, o objetivo desta pesquisa é saber, se o tratamento da doença periodontal e a remoção de qualquer infecção oral poderiam facilitar o controle do lúpus.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Participarão deste estudo aproximadamente 40 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

O Sr.(a) será avaliado pelo médico que preencherá um questionário com informações sobre o lúpus. Serão avaliados os exames de sangue e urina, se o Sr.(a) não apresentar esses exames recentes, no máximo de duas semanas, novos pedidos serão solicitados. Esses procedimentos serão realizados no início do trabalho e após 3 e 6 meses.

Uma avaliação odontológica que constatará de um exame periodontal será feita no início do trabalho e após 3 e 6 meses da primeira consulta. A radiografia panorâmica da mandíbula será solicitada no início do tratamento e após 6 meses.

Todos os pacientes que apresentarem doença periodontal ou qualquer outra doença nos dentes serão tratados com uma limpeza profissional, restaurações dentárias, tratamentos dos nervos dos dentes (canais endodônticos), extrações de dentes inaproveitáveis e orientados como escovar os dentes adequadamente.

Os pacientes que apresentarem doença periodontal serão tratados segundo a disponibilidade de agenda do serviço. Alguns serão tratados imediatamente pelo investigador. Outros, deverão seguir a rotina normal do hospital para esse tipo de doente e iniciarão o tratamento 3 meses em média após a avaliação inicial.

A destinação para o tratamento imediato ou para a espera do atendimento na rotina será aleatória e sequencial, e obedecerá a disponibilidade de vagas do momento do investigador e do serviço.

Após 3 meses e também 6 meses da consulta inicial, serão feitas novas análises odontológicas, novos exames de sangue e reavaliações do LES.

3. Desconfortos e riscos esperados

Após a limpeza dos dentes, a gengiva que estava inflamada melhora, e diminui de tamanho, podendo deixar parte da raiz do dente aparecendo (retração gengival). Esse fenômeno pode eventualmente aumentar a sensibilidade dental e também a sensação de que os dentes cresceram.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Além disso, no caso da hipótese deste trabalho estar correta, os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico poderão ter o controle do LES favorecido pelo tratamento odontológico. A saúde oral estabelecida garantirá uma melhora na qualidade de vida. Adicionalmente, este estudo poderá ajudar o tratamento de outros pacientes com lúpus.

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.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O Senhor (a) terá acesso a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, risco e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir 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.

O Senhor (a) terá 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. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

O Senhor (a) terá assegurado a confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados obtidos no estudo.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

O Senhor (a) terá a disponibilidade de assistência no HCFMUSP, junto ao Serviço/Disciplina Reumatologia, caso haja eventuais danos à saúde.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Não haverá a viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa visto que o risco para a saúde é mínimo neste estudo.

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

1) Cristiana Fabbri

R. Dr. Alceu de Campos Rodriguês, 229, sala 402

Itaim Bibi. São Paulo- SP.

Tel: (011) 30797358

2) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

R. Ovídio Pires de Campos, 333

Cerqueira César- CEP. 05403-010

São Paulo- SP.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(Cristiana Fabbri)

ANEXO B

PROTOCOLO LÚPUS E PERIODONTITE

Nome:

Data:

Idade:

Sexo:

Raça:

Renda Familiar:

Telefone:

Tempo de diagnóstico do LES:

Número de pulsos:

Dose de corticóide:

Exames:

Urina I

Leuco/C	Albumina	Hb	VHS	C3	FAN
Eritro/C	Gama Glob.	Ht	PCR	C4	DNA
Cilindro		Leuco	Ferrit	Ch 100	Glic
PTU 24h		Nt			
Creatinina		Li			
Ureia		Plaq			

SLEDAI

8 PONTOS

- CONVULSÃO
- PSICOSE
- SOL. ORG. CEREBRAL
- NEUROPATIA PARES CRANIANOS
- DISTURBIOS VISUAIS
- CEFALÉIA LÚPICA
- AVC
- VASCULITE

4 PONTOS

- ARTRITE
- MIOSITE
- CILINDROS URINA
- HEMATÚRIA
- PROTEINÚRIA >0,5 g/dl
- PIURIA

2 PONTOS

- RASH MALAR NOVO
- ALOPECIA
- ULCERAS ORAIS
- PLEURITE
- PERICARDITE
- COMPLEMENTO BAIXO
- DNA ELEVADO

1 PONTO

- FEBRE
- TROMBOCITOPENIA
- LEUCOPENIA

ANEXO C

CRITÉRIOS DO *AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY* PARA A CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (Hochberg, 1997)

Critérios de Classificação

1. Eritema malar
 2. Eritema discóide
 3. Fotossensibilidade
 4. Úlceras de mucosa (oral ou nasal)
 5. Artrite não erosiva
 6. Serosite (pleurite ou pericardite)
 7. Doença renal
 - A- proteinúria persistente ou superior a 0,5g/dia
 - B- cilindúria: cilindros hemáticos, hemoglobínicos, granulares, tubulares ou mistos
 8. Doença neurológica
 - A- psicose (excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos)
 - B- convulsão (excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos)
 9. Doença hematológica
 - A- anemia hemolítica com reticulocitose em duas ou mais ocasiões
 - B- leucopenia (leucócitos menor que 4.000/mm³) em duas ou mais ocasiões
 - C- plaquetopenia (plaquetas menor que 100.000/mm³)
 - D- linfopenia (linfócitos menor que 1.500/mm³) em duas ou mais ocasiões
 10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA e/ou anticorpo anti-SM e/ou anticorpo antifosfolípide (anticadiolipina e/ou anticoagulante lúpico) IgG e/ou IgM e/ou VDRL falso-positivo
 11. Fator anti-núcleo (FAN) positivo
-

Para o diagnóstico é necessária a presença de 4 ou mais dos 11 critérios, simultaneamente ou evolutivamente, durante qualquer intervalo de tempo.

ANEXO D

SITUAÇÃO PERIODONTAL										Data		
Dente	Limite esmalte-cemento/margem gengival L.E.C. - M.G.				Profundidade Clínica de Sulco				Envolvimento de Furca	Mobilidade	Sangramento	
	D	V	M	L	D	V	M	L				
18												
17												
16												
15												
14												
13												
12												
11												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
38												
37												
36												
35												
34												
33												
32												
31												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												

L.E.C. limite esmalte-cemento, M.G. margem gengival, D. distal, V. vestibular, M. mesial, L.Língual

8. REFERÊNCIAS

Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):517-32.

Al-Katma K, Bissada N, Bordeaux J, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2007;13(3):134-6.

Barartieri LM, Andrada MAC. *Dentística: Procedimentos preventivos e restauradores.* 8 ed. Rio de Janeiro: Quintessence; 1989.

Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1816-22.

Been V, Engel D. The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients. *Journal of Periodontology.* 1984;53:245-48.

Bergström J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology.* 1989;17:245-7.

Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch Intern Med.* 1912;9:484-98.

Brasil. Ministério da Saúde. Levantamento das Condições de Saúde Bucal da População Brasileira [Internet]. 2004. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bucal>.

Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res*. 1996;75:672-83.

Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum os cutaneous manifestations in lúpus erythematosus-the Italian experience. *Lupus*. 2000;9(6):417-23.

Chiu B. Multiple Infections in Carotid Atherosclerotic Plaques. *American Heart Journal*. 1999;138(5)nov:534-6.

Crow MK, Fredman SM. Celular immunology. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 2nd ed. Mosby; 1997.6.1-7.8.

DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMI*. 1993; 306:688-91.

Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol*. 1994;10:57-65.

Decker JL. The management of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(7):891-4.

Dias LZS. Doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular. 2003. Tese de doutorado da UFRJ. p.201.

Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic Acute-Phase Reactantes, C-Reactive Protein and Haptoglobin in Adult Periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology.* 1997;107:347-52.

Eggen S. Standardisered intraoral röntgenteknik. *Sveriges Tandläkareförbunds Tidning.* 1969;17:867-72.

Elder JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PH. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: A pilot trial. *Am Heart J.* 2006;151(1):47.

Fabrizi C, D'Alleva P, Fuller R. Avaliação da reparação periodontal nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que fazem uso crônico de corticosteróides [Monografia]. São Paulo: Departamento de Odontologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.

Fabbri C, Guedes LKN, D'Alleva P, Fuller R. Prevalência da doença periodontal nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico In: *XXVI Congresso Brasileiro de Reumatologia*; 2006a. São Paulo (Anais).

Fabbri C, Guedes LKN, D'Alleva P, Fuller R. Influência do corticóide no periodonto dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). In: *XXVI Congresso Brasileiro de Reumatologia*; 2006b. São Paulo. (Anais).

Fernandes, EGC. Avaliação do comprometimento orofacial nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.

Genco JR. Classificação e características clínicas e radiográficas da doença periodontal. In: Robert J Genco, D. Walter Cohen, Henry M. Goldman. *Periodontia Contemporânea*. Santos Livraria: 3 ed; 1999a. p. 63-81.

Genco JR. Diagnóstico, prognóstico e plano de tratamento periodontal. In: Robert J Genco, D. Walter Cohen, Henry M. Goldman. *Periodontia Contemporânea*. 3 ed. Santos Livraria; 1999b. p. 348-74.

Goultschin J, Cohen HD, Donchin M, Bayer L, Soskolne WA. Association of smoking with periodontal treatment needs. *Journal of Periodontology*. 1990;61:164-7.

Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. In: Socransky SS e Haffajee AD. Ed. Microbiology and Immunology of periodontal diseases. *J Periodontology* 2000. 1994; 5:78-111.

Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 2000;71: 1554-60.

Hassell TM. Phenytoin: gingival overgrowth. In: Hassell T. *Epilepsy and oral manifestations of phenytoin therapy*. Monographs in Oral Science. New York: Karger, 1981. p.116-202.

Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Soder PO, Tuner K, Nord CE. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2205-9.

Herzberg MC, Meyer MW. Effects of Oral Flora on Platelets: Possible Consequences in Cardiovascular Disease. *J of Periodontology.* 1996;67(10):1138-42.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.

Horiba N, Maekawa Y, Matsumoto T, Nakamura H. A study of the distribution of endotoxin in the dentinal wall of infected root canals. *Journal of Endodontics*. 1990;16(7): 331-4.

Iwamoto Y, [Nishimura F](#), [Soga Y](#), [Takeuchi K](#), [Kurihara M](#), [Takashiba S](#), [Murayama Y](#). Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(8):1231-6.

James JA, Irwin CR, Linden GJ. The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblast ciclosporin A. *J of Periodontology*. 1995; 66:339-44.

James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, Harley JB. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):1122-6.

Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus- a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol*. 1984;11:38-42.

Jorizzo JL, Salisbury PL, Rogers RS, e col. Oral lesions in systemic lupus erythematosus. Do ulcerative lesions represent a necrozing vasculitis? *J. Am Acad Dermatol*. 1992;Sep27(3):398-94.

Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N, Kuroda T, Kaneko S, Narita I, Yasuda K, Nakano M, Gejyo F, Yoshie H. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fcγ receptor polymorphisms. *J Periodontol.* 2003;74:378-84.

Kolenbrander PE. Oral microbial communities: Biofilms, interactions, and genetic systems. *Ann Rev Microbiol.* 2000;54:423-37.

Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodontal Res.* 1999;Oct;34(7):353-7.

Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum.* 1988;31:817-25.

Löe H, Silness P. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odont Scand.* 1963;21:533-51.

Löe H, Listgarten MA, Terranova VPI. A gengiva- Estrutura e função. In: Robert J Genco, D. Walter Cohen, Henry M. Goldman. *Periodontia Contemporânea.* 3 ed. Santos Livraria; 1999. p. 3-62.

Loss BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van DPM, van der Velden U. Elevations of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000;71:1528-34.

Lövdal A, Arnö A, Schei O, Waerhaug J. Combined effect of subgingival scaling and controlled oral hygiene on the incidence of gingivitis. *Acta Odontológica Scandinavica*. 1961;19:537-553.

Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J of Periodontology*. 1985;56:211-16.

Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003;30(9):761-72.

Meyer U, Kleinheinz J, Gaubitz M, et al. Orale Manifestationen bei Patienten mit Systemischen Lúpus Erythematoses. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir*. 1997;1:90-4.

Mojon O. Oral health and respiratory infection. *Journal Canadian Dental Association*. 2002;68(6):340-45.

Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding-a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontologica Acta*. 1971;15:107-13.

Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and Periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21:158-61.

Novo E, Mac-Gregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzolo Y. Periodontitis and Anti-Neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lúpus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol.* 1999;70(2):185-88.

Nyman S, Lindhe J. Exame de pacientes com doença periodontal. In: Lindhe J. *Periodontologia Clínica.* Rio de Janeiro: Interamericana; 1985.p.240-7.

Nyman S, Lindhe J. Exames em Pacientes com Doença Periodontal. In: Jan Lindhe. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanababara/Koogan; 1997 p.271-80.

Offenbacher S, Elter JR, Beck JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(2):39-48.

Overman PR. Biofilm: A new view of plaque. *J Contemp Dent Pract.* 2000;1(3):18-29.

Paiva JG, Alvares S. *Endodontia.* São Paulo. Atheneu. 1978. p:335.

Papapanou PN, Lindhe J. Epidemiologia da Doença Periodontal. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanababara/Koogan; 1997. p.43-65.

Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: The WHO approach. *J. Periodontol*. 2005;76:2187-2193.

Petri M, Genesove M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lúpus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 1991;34:937-44.

Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lúpus erythematosus. *Quintessence Int*. 1990;21:461-5.

Rosner B. - Fundamentals of Biostatistics - *PWS Publishers*, 2nd ed. Boston. 1986, 584.

Russel AL. A system for classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *Journal of dental research*. 1956;35:350-59.

Safkan B, Knuttila M. Corticosteroid therapy and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1984;11:515-22.

Safkan-Seppälä B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1992;19(1):24-9.

Sato EI, Bonfá ED, Costallat LT, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM, e col. Consenso brasileiro para tratamento do lúpus Eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2002;42(6):362-70.

Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of Periodontology.* 1999;70(7):793-802.

Schenkein HA e col. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2003;82(11):919-22.

Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):164-74.

Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences in gingival tissue:relationship to periodontal disease. *J.Clin Periodontal.* 1989;16:201-208.

Souza CRD, Libério SA, Guerra RNM, Monteiro S, Silveira EJD, Pereira ALA. Avaliação da condição periodontal de pacientes renais em hemodiálise. *Ver Assoc Méd Brás.* 2005;51(5):298-9.

Story-Lewis PE, Roberts MW, Klippel JH. Oral effects of steroid therapy in patient with systemic lupus erythematosus: report case. *JADA.* 1987;115:49-51.

Suomi JD, Greene JC, Vermillion JR, Doyle Chang JJ, Leatherwood EC. The effect of controlled oral hygiene procedures on progression of periodontal disease in adults: Results after third and final year. *Journal of Periodontology.* 1971;42:152-160.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfielf NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-7.

Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani A, Vallance P, Deanfiel J. Treatment of Periodontitis and Endothelial Funcion. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.

Tsao PB, Grossman JM. The genetics of human systemic lupus erithematosus. *Current Rheumatology Reports.* 2001;3(3):183-90.

Van Velzen SKT, Abraham-Inpijn L, Moorer WR. Plaque and Systemic Disease: a Reappraisal of Focal Infection Concept. *J of Clinical Periodontol.* 1984;11:209-220.

Wehba C, Vannucci MG. Aumento da prevalência de doença periodontal em paciente com diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo.* 2002;46(4):386.