



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Doença periodontal e lúpus eritematoso sistêmico[☆]



Manuela Rubim Camara Sete^{a,*}, Carlos Marcelo da Silva Figueredo^a
e Flavio Sztajnbok^{b,c,d}

^a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Divisão de Reumatologia Pediátrica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Setor de Reumatologia, Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (Nesa), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de janeiro de 2015

Aceito em 3 de julho de 2015

On-line em 5 de setembro de 2015

Palavras-chave:

Periodontite

Lúpus eritematoso sistêmico

Imunologia

Keywords:

Periodontitis

Systemic lupus erythematosus

Immunology

R E S U M O

Um grande número de estudos tem mostrado uma potencial associação entre doenças periodontais e doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os mecanismos de destruição tecidual semelhantes entre a periodontite e as demais doenças autoimunes têm estimulado o estudo de possíveis relações entre essas condições. O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca dessa potencial associação e dos seus diferentes mecanismos patogênicos. Considerando-se a doença periodontal uma doença de caráter inflamatório que sofre influência de fatores infecciosos, assim como o LES, é plausível sugerir que o LES influenciaria sua progressão, assim como a periodontite influenciaria a progressão do LES. Entretanto, essa questão ainda não é totalmente elucidada e vários mecanismos têm sido propostos para explicar tal associação, como disregulações, principalmente no sistema imune inato, com ações de células fagocíticas e de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-18, na patogênese de ambas as condições, o que contribui para a destruição tecidual. Existem, contudo, poucos estudos na literatura que avaliam a relação entre essas doenças e mais trabalhos focados nos mecanismos imunológicos comuns a ambas as condições devem ser feitos para um maior entendimento.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Periodontitis and systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

A large number of studies have shown a potential association between periodontal and autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (SLE). Similar mechanisms of tissue destruction concerning periodontitis and other autoimmune diseases have stimulated the study of a possible relationship between these

[☆] Este trabalho é fruto de uma parceria do Departamento de Odontologia com o Setor de Reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (Nesa) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: manuela.rubim@hotmail.com (M.R.C. Sete).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.07.006>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

conditions. This study aims to review the literature about this potential association and their different pathogenic mechanisms. Considering that periodontal disease is a disease characterized by inflammation influenced by infectious factors, such as SLE, it is plausible to suggest that SLE would influence periodontal disease and vice-versa. However, this issue is not yet fully elucidated and several mechanisms have been proposed to explain this association, as deregulation mainly in innate immune system, with action of phagocytic cells and proinflammatory cytokines such as IL-1 β and IL-18 in both conditions' pathogenesis, leading to tissue destruction. However, studies assessing the relationship between these diseases are scarce, and more studies focused on common immunological mechanisms should be conducted to further understanding.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A periodontite é uma inflamação crônica e destrutiva que leva à perda dos tecidos de sustentação dos dentes e, eventualmente, à perda deles. O ligamento periodontal e o tecido ósseo são destruídos por uma resposta imune e inflamatória à presença de bactérias, em especial gram-negativas, no sulco gengival. A severidade da inflamação varia entre os indivíduos, independentemente do grau de infecção bacteriana. Isso sugere que uma desregulação da resposta inflamatória do hospedeiro possa contribuir para sua existência.¹

Já o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune de origem desconhecida que afeta o tecido conjuntivo e, portanto, vários órgãos de um indivíduo. As manifestações clínicas do LES variam de acordo com a severidade da doença e o curso da doença pode se apresentar com períodos de exacerbação e remissão.² O LES é caracterizado por respostas imunes dirigidas contra um grande número de autoantígenos e afeta mais mulheres na segunda e terceira décadas de vida.³

Um grande número de estudos tem mostrado uma potencial associação entre periodontite crônica e doenças autoimunes, principalmente artrite reumatoide,⁴ além de doença inflamatória intestinal e glomerulonefrite.⁵ Uma alta prevalência de periodontite também foi detectada em pacientes com LES.^{6,7}

Os mecanismos de destruição tecidual semelhantes entre a periodontite e as demais doenças autoimunes têm estimulado o estudo de possíveis associações entre essas condições. Apesar de as doenças apresentarem etiologias diferentes, a existência de mecanismos destrutivos semelhantes poderia explicar a eventual associação entre a periodontite e o LES.⁸ 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 β e IL-18, na patogênese de ambas as condições, o que contribui para a destruição tecidual.^{6,9}

Pouco é descrito na literatura sobre as condições orais de indivíduos com lúpus e as informações são conflituosas. Em vista da possibilidade de o LES ser uma condição modificadora do processo saúde-doença periodontal e pela escassez de informações para esclarecer essa inter-relação, nosso objetivo é fazer uma revisão da literatura sobre LES e uma possível relação com as doenças periodontais. Apesar da alta prevalência na artrite reumatoide, apenas um limitado número de

estudos examinou as condições orais, em particular a doença periodontal, em pacientes com LES.^{10,11}

Revisão de literatura e discussão

Definição

Doença periodontal é definida como qualquer distúrbio hereditário ou adquirido dos tecidos circundantes e de suporte dos dentes (periodonto). Essa pode ser de origem neoplásica, de desenvolvimento, inflamatória, traumática, genética ou metabólica. No entanto, o termo doença periodontal geralmente se refere às perturbações inflamatórias comuns de gengivite e periodontite, que são causadas por microrganismos patogênicos em um biofilme ou placa bacteriana que se forma adjacente aos dentes. Gengivite, a forma mais branda da doença periodontal, é altamente prevalente e prontamente reversível por uma eficaz higiene oral. Já a inflamação que se estende profundamente nos tecidos e provoca a perda de suporte do tecido conjuntivo e osso alveolar é conhecida como periodontite. Ela resulta na formação de bolsas de tecido mole entre a gengiva e raiz do dente e pode resultar na perda dos dentes.¹²

Já o lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune que afeta o tecido conjuntivo e pode se estender a vários órgãos de um indivíduo. As manifestações clínicas variam muito entre os órgãos e sistemas e o curso da doença se apresenta com períodos de exacerbação e remissão.^{2,10}

Etiologia

A periodontite é iniciada e perpetuada por um grupo de bactérias predominantemente gram-negativas e anaeróbias que colonizam a área subgengival. Hoje, já está claro que essas bactérias causam a destruição tecidual indiretamente e ativam vários mecanismos da imunidade do hospedeiro.¹³

De origem desconhecida, acredita-se que no LES haja um acúmulo de desordens. Possíveis complicações podem estar associadas com desequilíbrios hormonais, infecções virais, função deficiente de linfócitos T supressores, controle genético defeituoso das respostas imunes, função anormal de macrófagos, defeitos intrínsecos das células B, resposta deficiente do hospedeiro a um agente infeccioso, ou uma combinação de tais elementos.¹⁴

Alterações imunológicas

Na doença periodontal, a resposta do hospedeiro tem sido tradicionalmente mediada por linfócitos B e T, neutrófilos e monócitos/macrófagos. Esses são acionados para produzir mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas, metabólitos do ácido araquidônico e enzimas proteolíticas, que coletivamente contribuem para a degradação do tecido e reabsorção óssea pela ativação de várias vias de degradação.¹⁵

As alterações imunológicas no LES incluem hiperatividade de linfócitos B e resultam em maior síntese de imunoglobulinas e de autoanticorpos, além de resultar na deposição de complexos imunes e subsequente dano ao tecido conjuntivo e múltiplos órgãos. A interação entre células B hiperreativas, células T ativadas anormalmente e células apresentadoras de antígenos leva à produção de várias citocinas inflamatórias, apoptose celular, autoanticorpos e complexos imunes que, por sua vez, ativam células efectoras e o sistema de complemento e levam à injúria tecidual e a danos que são a marca das manifestações clínicas no LES.

A periodontite, apesar de ser uma doença infecciosa, apresenta características muito semelhantes com a fisiopatologia do LES. Um grande número de linfócitos B e células plasmáticas também tem sido detectado em lesões periodontais.¹⁶ Estudos anteriores demonstraram respostas específicas pela IgG contra bactérias periodontopatógenas no tecido gengival inflamado e no fluido gengival.^{17,18}

Na periodontite, os danos teciduais também derivam da excessiva e desregulada produção de uma variedade de mediadores inflamatórios e enzimas destrutivas, em resposta à presença do biofilme bacteriano.

Fatores genéticos e familiares

Na doença periodontal, os hospedeiros respondem diferentemente à agressão bacteriana e a quantidade e a qualidade do biofilme dentário não explicam as diferentes respostas.¹⁹ Apenas 20% da variabilidade na expressão das doenças periodontais parece ser explicada pela presença de bactérias patogênicas.²⁰ Recentemente, estudos têm sugerido que uma significante parte dessa variação de resposta é resultado da predisposição genética.^{21,22} Outros fatores de risco, tais como fumo e diabetes, já estão bem estabelecidos.²³ Polimorfismos no gene da interleucina-1 foram descritos como os primeiros marcadores genéticos relacionados com a periodontite crônica.²⁴ Desde então, uma série de outros polimorfismos tem sido pesquisada. Por exemplo, Trevillato et al. (2006)²⁵ demonstraram que polimorfismo da IL-6 está associado à suscetibilidade à periodontite crônica em pacientes brancos brasileiros.

Estudos genéticos e da expressão gênica em pacientes com LES também têm revelado novas mutações genéticas e alterações nas citocinas que podem explicar várias características da doença, bem como a suscetibilidade genética. A família do gene receptor Fc γ , que é um receptor da imunoglobulina G, é uma das mais estudadas e tem um importante papel na regulação da resposta imune do hospedeiro ao desafio bacteriano.²⁶ Polimorfismos nesse receptor são relacionados a algumas doenças autoimunes, incluindo o LES e artrite idiopática juvenil (AIJ). Existem alguns estudos que

associam polimorfismos nesse receptor também com a periodontite. Kobayashi et al., (2003)⁷ encontraram uma frequência aumentada do alelo Fc γ RIIIa-R131 em pacientes com LES e periodontite, comparados com pacientes saudáveis e sem periodontite. Nesse estudo, os autores concluíram que pacientes com LES que apresentam polimorfismo no gene Fc γ RIIIa têm maior risco de desenvolver periodontite. Esse polimorfismo está associado a uma deficiência de ligação com a IgG2, que é frequente na periodontite e no LES.

Citocinas como biomarcadores

Diversos estudos apontam as citocinas como importantes mediadores associados à patogênese da periodontite. Produtos bacterianos induzem à síntese de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral (TNF) principalmente por macrófagos.²⁷

Dentre as várias citocinas, destacam-se o TNF e a IL-1, mediadores que podem potencialmente participar desse processo. Tais citocinas estimulam a reabsorção óssea diretamente por induzir a proliferação de progenitores de osteoclastos e, indiretamente, por estimular a atividade de reabsorção dos osteoclastos maduros²⁸ e aumentar a síntese de colagenases.²⁹

No LES, os níveis de IL-6 têm sido correlacionados com a sua atividade, assim como IL-10, TNF, IL-17 e IL-18, e tem sido relatada uma predominância da resposta TH2.³⁰ O equilíbrio entre as citocinas e os receptores dessas citocinas talvez também possa ser importante, mais do que apenas considerar o seu nível absoluto. Foram identificados níveis séricos mais altos da IL-12 e IL-18 no estudo de Robak et al. (2002),³¹ em pacientes com LES, comparados com pacientes saudáveis, o que poderia indicar um papel na patogênese. Contudo, seus níveis não correlacionaram com a atividade da doença e não foram responsivos ao tratamento imunossupressor.

A IL-18, um membro da família da IL-1, é expressa em vários tipos celulares, incluindo macrófagos, linfócitos T, linfócitos B e células dendríticas. Estudos têm mostrado que a IL-18 tem um papel principal na patogênese de diferentes doenças imunes e que ela está altamente expressada tanto local como sistemicamente em pacientes adultos com LES.³² Areas et al. (2007)³³ demonstraram que os níveis séricos da IL-18 estavam aumentados em adolescentes com LES e esses níveis correlacionaram positivamente com o índice Sledai. Por outro lado, existe pouca informação sobre a presença e o papel da IL-18 no periodonto. O que se sabe é que as células do epitélio gengival expressam-na constitutivamente e a produzem sob estimulação *in vitro*.³⁴ O estudo de Miranda et al. (2005)³⁵ mostrou um nível sérico aumentado de IL-18 no sangue de pacientes com artrite idiopática juvenil e identificou uma significativa correlação entre as medidas periodontais (profundidade de bolsa periodontal e nível de inserção clínica) e a IL-18, o que indica um possível papel dessa citocina também na periodontite.

Manifestações orais lúpus eritematoso sistêmico e doença periodontal

O envolvimento oral é um dos critérios de diagnóstico do LES (presença de úlceras orais). No estudo de Rhodus & Johnson,

(1990)¹⁰ a prevalência das manifestações orais (como xerostomia, cárie, mucosite, queilite angular, úlcera, dentre outras) variou de 81,3 a 87,5%. Todos os pacientes do estudo apresentaram xerostomia e 93,8% apresentaram periodontite. Já no estudo de Khatibi et al. (2012),³⁶ 54,3% dos pacientes apresentaram lesões orais, 28,1% úlceras. Ressaltam que, com a maior duração da doença, existe menor número de lesões orais. Isso ocorre porque a maioria das lesões é encontrada no período ativo e à medida que o tempo passa desde o diagnóstico, o controle e o tratamento levam a uma maior estabilidade da doença, que passa para uma fase inativa e tem assim a um menor número de lesões orais.

Já existem vários estudos publicados que fazem uma potencial associação entre periodontite e artrite reumatoide (AR)^{4,5} e um risco relativo maior de esses pacientes apresentarem periodontite foi sugerido.⁵ Por outro lado, existem poucos estudos que avaliaram o envolvimento periodontal dos pacientes com LES. Existem alguns relatos de caso, como um caso de gengivite ulcerativa necrosante aguda (GUN) em um paciente com LES,³⁷ periodontite³⁸ e gengivite.³⁹ No estudo de Mutlu et al. (1993)¹¹ não foram achadas evidências para uma maior predisposição à doença periodontal em pacientes com LES comparados com pacientes controle saudáveis. Identificaram menores profundidades de bolsa em pacientes com LES, assim como Figueredo et al. (2008),⁴⁰ e esse resultado poderia estar relacionado ao uso de anti-inflamatórios. Por outro lado, outros autores identificaram maior presença de doença periodontal em pacientes com LES do que em pacientes controles saudáveis.^{6,41,42} No estudo de Fabbri et al. (2014)¹ foi observada, pela primeira vez, redução da atividade do LES, pelo Sledai, em paralelo com a queda dos índices periodontais, após o tratamento periodontal. Importante ressaltar que, nesse estudo, o grupo controle, que também recebia o tratamento com imunossuppressores para o LES, não apresentou queda significativa no Sledai, o que demonstra a associação direta entre o tratamento periodontal e a melhoria no índice. Melhoria da condição periodontal e da atividade da doença sistêmica também ficou evidente em estudos similares em pacientes com artrite reumatoide.^{43,44}

Plausibilidade biológica

A periodontite pode ser um fator importante na manutenção da resposta inflamatória que ocorre no LES. De fato, a infecção tem sido considerada um gatilho para doenças autoimunes⁴⁵ e no LES essa condição tem sido responsável pela manutenção de atividade da doença. Para explicar essa ligação têm sido propostos vários mecanismos, como, por exemplo, um efeito adjunto dos produtos dos microorganismos.⁴⁵ No estudo de Rose (2008)⁴⁶ a injeção de tireoglobulina e produtos de micobactéria induziu a produção de autoanticorpos específicos, assim como lesões inflamatórias na tireoide. Além disso, agentes infecciosos podem interagir com o sistema imune de várias maneiras. Por exemplo, mimetismo molecular, apoptose alterada das células hospedeiras e exposição de antígenos camuflados para o sistema imune por certos microorganismos. Todos esses mecanismos podem dar origem a disfunções do sistema imune.⁴⁷

Outro possível mecanismo seria a presença de alterações nas células endoteliais. A proteína C reativa contribui para

a hipercoagulação e aumenta a expressão de moléculas de adesão nessas células. Seus níveis estão aumentados em pacientes com doença periodontal, assim como autoanticorpos direcionados contra essa proteína também estão aumentados em pacientes com LES, o que sugere uma possível via de ligação entre as duas condições, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁴⁸ Além disso, como já citado, polimorfismos no receptor Fc γ têm sido associados com a periodontite e doenças autoimunes, como artrite reumatoide e LES.^{7,26}

As citocinas inflamatórias parecem ter também um importante papel nessa inter-relação. Elas estão frequentemente envolvidas no processo vascular (oclusão vascular e infiltrados perivasculares) de pacientes com LES.⁴⁹ Além disso, alterações nos níveis locais de várias citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , têm sido associadas com um possível papel no processo de perda periodontal.⁵⁰ A elastase, uma enzima da classe das proteases, também parece estar envolvida na associação entre a doença periodontal e o LES. Figueredo et al. (2008)⁴⁰ identificaram maior atividade dessa enzima no fluido crevicular gengival dos sítios inflamados de pacientes com LES, mesmo na presença de níveis mais baixos de IL-18 e IL-1 β . Essa maior atividade sugere uma hiperatividade de neutrófilos no LES, possivelmente gerada por um efeito primário causado pelos maiores níveis de IL-18 no plasma desses pacientes.

A exata etiopatogenia do LES ainda não é reconhecida, assim como da periodontite. Segundo Marks & Tullus (2012),⁵¹ o LES em crianças e adultos ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, nos quais o sistema inflamatório é acionado, devido a um estímulo secundário (como, por exemplo, um estímulo do ambiente, como uma infecção), o que resulta em um meio anormal de citocinas. Essa alteração nas citocinas também é encontrada na periodontite, como relatado por Figueredo et al. (1999)⁵² e Rescala et al. (2010).⁵³

As citocinas têm um importante papel na patogênese da periodontite. Existem muitos estudos nessa área e de particular interesse é o seu uso como biomarcadores da atividade da doença. As medições dessas citocinas poderiam servir como opção para ajudar na identificação dos períodos de surto e avaliar o monitoramento da resposta à terapia. Na periodontia, são usadas medidas como profundidade de bolsa e nível de inserção clínica, que não medem a atividade da doença periodontal, apenas suas sequelas. Os objetivos atuais são identificar uma citocina ou uma combinação delas que forneça tais informações.

Influência das medicações

Em relação à associação entre o LES e doenças periodontais, a divergência encontrada entre estudos pode ser explicada, em parte, pela influência das medicações. O uso contínuo da medicação talvez possa mascarar ou atenuar a severidade da doença periodontal. O uso de diferentes medicações e em diferentes doses dificulta a análise desses pacientes, já que apresentam diferentes manifestações clínicas e, por isso, distintos tratamentos. A controvérsia é se a melhoria observada nos pacientes se dá pelo tratamento periodontal em si ou pelo uso da medicação imunossupressora. Sabe-se que o uso de corticoides pode apresentar funções antagônicas, uma vez que predis põe à infecção e, ao mesmo tempo, pode mascarar

características clínicas da infecção, como um resultado dos seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios.²

Além disso, é importante avaliar outros fatores, como dados sociodemográficos, duração da doença, atividade clínica, exames laboratoriais, dentre outros, para homogeneizar, ao máximo, os grupos dos estudos e, assim, conseguir avaliar a influência do tratamento periodontal no curso da doença, sem a influência de outros fatores. Esses cuidados não foram observados em alguns trabalhos, como os de Mutlu et al. (1993)¹¹ e Kobayashi et al. (2003).⁷ Já no estudo de Fabbri et al. (2014)¹ houve a preocupação de avaliar o regime de medicações usadas, a duração da doença e os marcadores inflamatórios entre os pacientes.

Crianças e adolescentes sob tratamento com drogas imunossupressoras apresentam um maior risco de desenvolver complicações sistêmicas a partir de infecções orais.⁵⁴ A redução na progressão da infecção periodontal, por meio do tratamento periodontal, diminuiria os níveis de marcadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α e proteína C reativa, que são comuns aos LES e à periodontite, e isso contribuiria para a redução da inflamação sistêmica nesses pacientes.⁴⁸

Conclusão

Considerando-se a doença periodontal uma doença de caráter inflamatório que sofre influência de fatores infecciosos, assim como o LES, é plausível sugerir que o LES influenciaria sua progressão, assim como a periodontite influenciaria a progressão do LES. Existem poucos estudos na literatura que avaliam a relação entre o LES e a periodontite. Mais trabalhos focados nos mecanismos imunológicos comuns a ambas as condições devem ser feitos para um maior entendimento. A hipótese de uma possível relação entre LES e periodontite e entre a atividade do LES e a destruição periodontal necessita ser investigada por meio de trabalhos longitudinais, para uma melhor compreensão dos possíveis processos patogênicos comuns.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Fabbri C, Fuller R, Bonfa E, Guedes LK, D'Alleva PS, Borba EF. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33:505-9.
- Lehman TJ. A practical guide to systemic lupus erythematosus. *Pediatric Clin N Am*. 1995;42:1223-38.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 2000;27:267-72.
- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72:779-87.
- Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol*. 1999;70:185-8.
- Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N, Krodau T, et al. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fc γ receptor polymorphisms. *J Periodontol*. 2003;74:378-84.
- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003;30:761-72.
- Novo E, Garcia-MacGregor E, Nava S, Perini L. A possible defective estimation of antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus due to the coexistence of periodontitis: preliminary observations. *P R Health Sci J*. 1997;16:369-73.
- Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int*. 1990;21:461-5.
- Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21:158-61.
- Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:9-21.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.
- Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med*. 1974;134:1027-35.
- Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Periodontol Res*. 2007;86:306-19.
- Mackler BF, Frostad KB, Robertson PB, Levy BM. Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *J Periodontol Res*. 1977;12:37-45.
- Ogawa T, McGhee ML, Moldoveanu Z, Hamada S, Mestecky J, McGhee JR, et al. Bacteroides-specific IgG and IgA subclass antibody-secreting cells isolated from chronically inflamed gingival tissues. *Clin Exp Immunol*. 1989;76:103-10.
- Suzuki JB, Martin SA, Vincent JW, Falkler WA Jr. Local and systemic production of immunoglobulins to periodontopathogens in periodontal disease. *J Periodontol Res*. 1984;19:599-603.
- Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*. 1986;13:431-45.
- Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14:202-15.
- Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Padyukov L. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol*. 2003;30:249-54.
- de Brito Junior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevisatto PC, de Souza AP, Barros SP. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol*. 2004;75:1090-5.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996;1:821-78.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997;24:72-7.

25. Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, de Souza AP, Line SR. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2003;30:438-42.
26. Chai L, Song YQ, Leung WK. Genetic polymorphism studies in periodontitis and Fcγ receptors. *J Periodontol Res.* 2012;47:273-85.
27. Lindemann RA, Economou JS, Rothermel H. Production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolysaccharides. *J Dent Res.* 1988;67:1131-5.
28. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160:403-9.
29. McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol.* 1998;69:865-71.
30. Horwitz DA, Gray JD, Behrendsen SC, Kubin M, Rengaraju M, Ohtsuka K, et al. Decreased production of interleukin-12 and other Th1-type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998;41:838-44.
31. Robak E, Robak T, Wozniacka A, Zak-Prelich M, Sysa-Jedrzejowska A, Stepień H. Proinflammatory interferon-γ-inducing monokines (interleukin-12, interleukin-18, interleukin-15)-serum profile in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13:364-8.
32. Lit LC, Wong CK, Li EK, Tam LS, Lam CW, Lo YM. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007;34:89-96.
33. Areas A, Braga F, Miranda LA, Fischer RG, Figueredo CM, Miceli V, et al. Increased IL-18 serum levels in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2007;32:397-8.
34. Rouabhia M, Ross G, Page N, Chakir J. Interleukin-18 and gamma interferon production by oral epithelial cells in response to exposure to *Candida albicans* or lipopolysaccharide stimulation. *Infect Immun.* 2002;70:7073-80.
35. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Johansson A, Figueredo CM, Gustafsson A. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol.* 2005;76:75-82.
36. Khatibi M, Shakoopour AH, Jahromi ZM, Ahmadzadeh A. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21:1312-5.
37. Jaworski CP, Koudelka BM, Roth NA, Marshall KJ. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43:43-6.
38. Nagler RM, Lorber M, Ben-Arieh Y, Laufer D, Pollack S. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:770-2.
39. Gonzalez-Crespo MR, Gomez-Reino JJ. Invasive aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:304-14.
40. Figueredo CM, Areas A, Sztajn bok FR, Miceli V, Miranda LA, Fischer RG, et al. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. *Oral Health Prev Dent.* 2008;6:75-81.
41. Fernandes EG, Savioli C, Siqueira JT, Silva CA. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:713-9.
42. Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, et al. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol.* 2007;78:467-74.
43. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:134-7.
44. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80:535-40.
45. Rose NR. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus.* 2010;19:354-8.
46. Rose NR. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:279-82.
47. Sebastiani GD, Galeazzi M. Infection-genetics relationship in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:1169-75.
48. Pessoa L, Galvao V, Santos-Neto L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. *Med Hypotheses.* 2011;77:286-9.
49. Emilie D, Llorente L, Galanaud P. Cytokines and lupus. *Ann Med Interne (Paris).* 1996;147:480-4.
50. Alexander MB, Damoulis PD. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol.* 1994:39-53.
51. Marks SD, Tullus K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1855-68.
52. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1β concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70:1457-63.
53. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, et al. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J Periodontol.* 2010;81:1308-16.
54. Foster H, Fitzgerald J. Dental disease in children with chronic illness. *Arch Dis Child.* 2005;90:703-8.