



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Comunicação breve

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



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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 31 de julho de 2014

Aceito em 1 de março de 2015

On-line em 1 de agosto de 2015

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Periodontite

Periodontite crônica

R E S U M O

A doença periodontal resulta da interação entre bactérias patogênicas que colonizam os filmes supra e subgengival e o hospedeiro e deflagram uma resposta inflamatória local, com efeitos sistêmicos, que leva à destruição imunomediada dos tecidos de sustentação dos dentes e do osso alveolar. Vias imunológicas e fatores genéticos predisponentes comuns à doença periodontal e às doenças reumáticas, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico, vêm sendo descritos. Relatos de caso sugeriram maior gravidade da doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. No entanto, estudos que avaliaram as influências do tratamento de uma sobre as manifestações da outra apresentaram resultados conflitantes.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

☆ Estudo vinculado à Faculdade de Medicina e à Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: dccalderaro@gmail.com, dccalderaro@hotmail.com (D.C. Calderaro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.011>

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

Is there an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease?

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Periodontitis
Chronic periodontitis

Periodontal disease results from the interaction between pathogenic bacteria that colonize supragingival and subgingival biofilms and the host, triggering an inflammatory response, with systemic effects leading to immune-mediated destruction of the attachment apparatus and loss of supporting alveolar bone. Immunological pathways and predisposing genetic factors common to periodontal disease and rheumatic diseases, including systemic lupus erythematosus, have been described. Case reports have suggested greater severity of periodontal disease in patients with systemic lupus erythematosus. However, studies evaluating the influence of the treatment of one disease on the clinical and laboratory manifestations of the other have yielded conflicting results.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A relação entre as doenças do tecido conjuntivo e a doença periodontal (DP) tem sido alvo de grande discussão atualmente.¹

As DP reúnem um grupo de doenças infecto-inflamatórias que resultam da interação entre patógenos periodontais presentes nos biofilmes supra e subgingival e o hospedeiro e geram uma resposta inflamatória de intensidade variável, que pode levar à destruição imunomediada dos tecidos de sustentação dos dentes e do osso alveolar. A gengivite, forma mais comum de doença periodontal, é um processo inflamatório que se caracteriza por eritema, edema e sangramento gengival. A periodontite caracteriza-se por inflamação gengival acompanhada por uma resposta inflamatória do hospedeiro que resulta na perda do tecido conectivo suportivo e do osso alveolar e apresenta efeitos sistêmicos. As alterações encontradas na avaliação odontológica da periodontite são aumento da profundidade de sondagem (PS), que mede a distância entre a margem gengival e o fundo do sulco ou bolsa gengival, presença de perda ou nível de inserção clínica (NIC), que mede a distância entre o limite amelo-cementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival, e a ocorrência de sangramento gengival à sondagem (SS), mobilidade e perda dos dentes e perda óssea alveolar.²

A existência de vias imunológicas e predisposição genética comuns à DP e às doenças do tecido conjuntivo, entre essas o lúpus eritematoso sistêmico (LES), é reconhecida e vem sendo descrita.¹

Nesta breve comunicação, foram revisados os estudos publicados em português ou inglês, que investigaram possíveis associações entre a DP e o LES, encontrados por meio de busca sistemática nas bases de dados Pubmed/Medline e Lilacs com os termos: “Lupus Erythematosus, Systemic” e “Periodontitis”, “Periodontitis, Chronic” ou “Periodontitis, Adult”. Não houve restrição do período da pesquisa. Foram encontrados 22 artigos no Pubmed/Medline e cinco no Lilacs. Treze artigos originais que trataram do tema foram incluídos na revisão.³⁻¹⁵ Foi também feita uma busca manual nas referências dos artigos incluídos e mais cinco artigos foram selecionados.¹⁶⁻²⁰

Estudos de associação entre LES e doença periodontal

Relatos de caso que sugerem associações clínicas e terapêuticas entre o LES e a DP vêm sendo publicados desde a década de 1980³⁻⁵ e descreveram uma maior gravidade da DP em pacientes com LES, provavelmente associada à imunossupressão causada pela doença ou por seu tratamento.

A frequência da periodontite em pacientes com LES variou, nos diferentes estudos, entre 60% e 93,8% (tabela 1).⁶⁻¹¹ Um estudo japonês relatou que os pacientes com LES apresentaram maior frequência de DP do que a população geral do seu país,⁹ mas nenhum estudo comparou a frequência da DP com grupo controle (voluntários saudáveis). A variabilidade da frequência da periodontite encontrada nos diferentes estudos provavelmente associa-se ao uso de diferentes critérios para o seu diagnóstico ou às diferenças nos grupos de pacientes com LES quanto à gravidade ou atividade da doença. Assim, a questão da frequência da periodontite nos pacientes com LES permanece em aberto. São necessários estudos controlados para a definição se a periodontite é realmente mais comum no LES.

Vários autores avaliaram a gravidade da DP em pacientes com LES em relação a voluntários saudáveis ou pacientes com DP sem LES e seus resultados foram conflitantes. Houve parâmetros periodontais que foram semelhantes,^{9,10,12,13} menos graves^{9,10,13-15} ou mais graves¹⁶⁻¹⁸ (tabela 2).

Esses dados controversos estimularam alguns questionamentos como: a imunossupressão pelo LES ou seu tratamento aumentaria, não teria influência ou reduziria a destruição periodontal infecto-inflamatória? Os estudos que encontraram menor gravidade dos parâmetros periodontais no LES sugerem uma menor destruição periodontal imunomediada associada à imunossupressão.^{9,10,13-15} No entanto, não foi controlado o viés de composição do grupo controle, constituído primariamente por pacientes encaminhados para tratamento especializado e com periodontite potencialmente mais grave. Há também estudos que sugerem maior gravidade da DP nos pacientes com LES, sobretudo quando a doença está em atividade.¹⁶⁻¹⁸ A imunossupressão aumentaria, então, a destruição periodontal associada à infecção crônica? Esse

Tabela 1 – Frequência de periodontite em pacientes com LES

Estudo	Número de pacientes com LES	Frequência de periodontite encontrada	Frequência de periodontite na população geral
Rhodus e Johnson (1990) ⁶	16	93,8%	Não relatada
Novo et al. (1997 e 1999) ^{7,8}	30	60%	Não relatada
Kobayashi et al. (2003) ⁹	60	70%	30%-40%
Kobayashi et al. (2007) ¹⁰	71	64,8%	Não relatada
Fabbri et al. (2014) ¹¹	55	89%	Não relatada

Tabela 2 – Avaliação da gravidade da DP em pacientes com LES e influência do tratamento de uma doença sobre a outra

Estudo	Delimitação do estudo	População incluída	Desfechos avaliados	Resultados
Mutlu et al. (1993) ¹⁴	Caso-controle	27 LES 25 controles	PS	Menor no LES.
Meyer et al. (2000) ¹²	Caso-controle	46 LES 50 controles	IPV, ISG, POA	Semelhantes.
Kobayashi et al. (2003) ⁹	Caso-controle	42 LES + DP 42 DP	PS, NIC, SP%, SS%, POA%	Menores PS, NIC e POA% no LES. SP% e SS% semelhantes.
Souza (2006) ¹³	Caso-controle	16 LESJ 14 controles	IPV, ISG, NIC, PS	Menor percentual de sítios com PS \geq 3 mm no LESJ. IPV, ISG e percentual de sítios com NIC \geq 2 mm semelhantes. LESJ ativo com maiores IPV e ISG que LESJ inativo.
Miceli et al. (2006) ¹⁵	Caso-controle	17 LESJ 14 controles	PS	Menor percentual de sítios com PS \geq 4 mm no LES.
Kobayashi et al. (2007) ¹⁰	Caso-controle	46 LES + DP 48 DP	PS, NIC, POA, SS%, SP%	Menores PS, NIC, POA e SS% no LES. SP% semelhantes.
Fernandes et al. (2007) ¹⁶	Caso-controle	48 LESJ 48 controles	IPV, ISG	Maiores no LESJ. Dose acumulada de prednisona com correlação positiva com IPV e ISG.
Umbelino Jr. et al. (2010) ¹⁷	Série de casos	155 LES	Cálculo dental, sangramento gengival, bolsas periodontais.	Maiores frequência de sangramento gengival e bolsas periodontais no LES em comparação com dados epidemiológicos da população geral.
Meyer et al. (1997) ¹⁸	Série de casos	46 LES	Lesões de mucosa oral, perda de dentes, inflamação gengival.	Maiores no LES grave
Sales et al. (2010) ²⁰	Série de casos submetidos a tratamento clínico da DP.	6 LES + DP	Placa bacteriana, SS% e PS, SLEDAI, PCR.	Melhoria dos parâmetros periodontais, sem mudança do SLEDAI.
Fabbri et al. (2014) ¹¹	Ensaio randomizado e controlado de tratamento clínico da DP.	49 LES + DP: 32 tratados 17 não tratados	PS, PIC, ISG, SLEDAI, PCR, VHS.	Melhoria dos parâmetros periodontais e do SLEDAI no grupo tratado.

LES, lúpus eritematoso sistêmico; DP, doença periodontal (periodontite); PS, profundidade de sondagem; IPV, índice de placa visível; ISG, índice de sangramento gengival; POA, perda óssea alveolar; SP%, percentual de sítios com placa; SS%, percentual de sítios sangrantes; LESJ, lúpus eritematoso sistêmico juvenil; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; PCR, proteína C reativa; PIC, perda de inserção clínica; VHS, velocidade de hemossedimentação.

ponto também não está definido e necessita de novos estudos que incluam pacientes com LES ativo e inativo, avaliem a influência da atividade do LES e do tratamento imunossupressor sobre os parâmetros periodontais e incluam grupo controle representativo da população geral com pessoas com e sem DP.

Bases biológicas da associação entre LES e DP

Na DP, a infecção gengival deflagra uma série de respostas imunológicas que envolvem a participação de células imunes e de citocinas, cujo efeito final será a destruição dos tecidos

de sustentação dentária e a perda óssea alveolar. Há descrição de elevação dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e dos níveis salivares e séricos de várias citocinas, entre elas: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β , IFN- γ (inflamatórias) e IL-10 (anti-inflamatória).¹⁹

Os receptores do domínio constante das imunoglobulinas G (Fc γ R) participam da resposta imune, facilitam a fagocitose por opsonização e atuam na citotoxicidade celular dependente de anticorpos e na ativação de liberação de grânulos tóxicos pelas células inflamatórias. Há evidências da associação entre determinados polimorfismos genéticos dos genes codificados desses receptores e doenças infecciosas e autoimunes.

Kobayashi et al. (2003 e 2007)^{9,10} encontraram maior expressão do alelo Fc γ RIIa-R131 nos pacientes com LES e periodontite do que nos pacientes com LES sem periodontite e em voluntários saudáveis.⁹ Eles ainda demonstraram que os pacientes com LES e periodontite apresentaram a combinação dos polimorfismos Fc γ RIIa-R131 e Fc γ RIIB-232 T com maior frequência do que os pacientes com LES sem periodontite, pacientes com periodontite sem doença sistêmica e voluntários saudáveis. Os alelos combinados também se associaram à maior gravidade dos parâmetros periodontais nos pacientes com LES.¹⁰

Por outro lado, até o momento, os estudos não identificaram associação entre a periodontite ou os parâmetros de avaliação periodontal e as provas de atividade inflamatória (VHS e/ou PCR) no LES ou o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).^{13,16}

Dois estudos dosaram citocinas inflamatórias no fluido crevicular (que fica nas bolsas periodontais) e no soro. Souza (2006)¹³ encontrou maiores níveis creviculares de elastase total e livre e menores níveis creviculares de IL-18, mas maiores níveis séricos de IL-18, nos pacientes com LES juvenil do que no grupo controle. O NIC apresentou correlação negativa com o nível crevicular de IL-18 ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Isso sugere que essa citocina poderia ter um efeito protetor sobre a destruição tecidual associada à DP. No estudo de Miceli et al. (2006),¹⁵ adolescentes saudáveis apresentaram maiores níveis de IL-1 β no fluido crevicular do que os pacientes com LES juvenil que foram avaliados quanto à presença da doença periodontal.

Dois estudos avaliaram a associação entre a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e a periodontite em sujeitos sem doenças reumáticas, pacientes com LES ou com artrite reumatoide (AR).^{7,8} A metade dos sujeitos com periodontite apresentou positividade para o ANCA. Entre os 18 pacientes com LES e periodontite, 83,3% apresentaram o ANCA. Metade dos pacientes com AR apresentou periodontite, mas a mesma não se associou a uma maior ocorrência do ANCA. O significado da associação entre o ANCA e a periodontite em sujeitos saudáveis ou pacientes com LES permanece indefinido.^{7,8}

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

Tratamento específico e influência sobre LES e doença periodontal

Fernandes et al. (2007)¹⁶ encontraram correlação positiva entre a dose acumulada de corticosteroides e maiores índices de placa e sangramento gengival em pacientes com LES juvenil (respectivamente, $r = 0,385$; $p = 0,01$; $r = 0,471$; $p = 0,001$), mas não identificaram associação com o uso de antimaláricos ou imunossuppressores (tabela 2).¹⁶

Dois estudos avaliaram a influência do tratamento da DP sobre a atividade do LES (tabela 2). Sales et al. (2010)²⁰ selecionaram seis paciente com LES (média do SLEDAI de 3,5) e DP. Os pacientes foram submetidos ao tratamento não cirúrgico

da periodontite e reavaliados 45 dias após seu término. Houve melhoria significativa nos índices periodontais. O SLEDAI e a dosagem de PCR não apresentaram variações significativas após o tratamento periodontal.²⁰

Fabbri et al. (2014)¹¹ selecionaram 49 pacientes com LES ativo e DP, que foram alocados em dois grupos: um com tratamento da DP feito durante o estudo ($n = 32$) e um cujo tratamento da DP foi protelado para um momento após o término do estudo. Não havia diferença significativa nos valores basais de SLEDAI nos grupos tratado e controle. Os pacientes foram reavaliados três meses após o tratamento da DP. Houve redução significativa do SLEDAI no grupo tratamento ($5,9 \pm 4,2$ vs. $3,4 \pm 3,3$, $p = 0,04$), o que não ocorreu no grupo não tratado.

Não houve diferenças significativas na VHS ou na PCR em ambos os grupos (tabela 2).¹¹

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

Os estudos que avaliaram a influência do tratamento da DP sobre o SLEDAI em pacientes com LES apresentaram resultados conflitantes. O estudo que não evidenciou alteração no SLEDAI incluiu um pequeno número de pacientes sem alta atividade da doença.²⁰ Outro estudo avaliou um número maior de pacientes com LES ativo, todos em pulsoterapia mensal com ciclofosfamida e corticoterapia, e evidenciou queda significativa do SLEDAI, em relação aos valores basais, nos pacientes tratados da periodontite, o que não ocorreu nos pacientes do grupo não tratado para periodontite. Isso sugere um possível papel do tratamento da periodontite no controle do LES ativo.¹¹ Esse resultado é bastante interessante, pois abre perspectivas promissoras na abordagem do LES, mas deve ser confirmado por estudos controlados prospectivos. Teoricamente o controle da infecção crônica relacionada à DP poderia reduzir o grau de ativação do sistema imune e favorecer a resposta do LES ao tratamento imunossupressor.

Conclusão

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

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Gonzales TS, Coleman GC. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontology* 2000. 1999;21:94-105.
2. Wilder RS, Moretti AJ. Gingivitis and periodontitis in adults: classification and dental treatment. In: *UptoDate*. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/gingivitis-and-periodontitis-in-adults-classification-and-dental-treatment?source=search_result&selectedTitle=1%7E97 [acessado em 27.02.14].
3. Vogel RI. Periodontal disease associated with amegakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Periodontol.* 1981;52(1):20-3.
4. 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(1):43-6.
5. 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.
6. Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int.* 1990;21(6):461-5.
7. Novo E, MacGregor EG, Nava S, Perini L. A possible defective estimation of antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus due to the coexistence of periodontitis: preliminary observations. *PRJSJ.* 1997;16(4):369-73.
8. Novo E, Garcia-MacGregor E, Vieira N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol.* 1999;70:185-8.
9. Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N, Kuroda T, et al. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fc(receptor polymorphisms). *J Periodontol.* 2003;74(3):378-84.
10. Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, et al. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc (receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol.* 2007;78:467-74.
11. Fabbri C, Fuller R, Bonfá E, Guedes LK, D'Alleva PS, Borba EF. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol.* 2014;33(4):505-9.
12. Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse-Lösler B, Weingart D, Joos U. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:153-8.
13. Souza AA. Condições periodontais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da UERJ, como requisito para obtenção do título de Doutora em Periodontia, Rio de Janeiro; 2006. p. 70.
14. Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(3):158-61.
15. Miceli VC, Braga F, Áreas A, Figueredo CMS, Sztajn bok F, Fischer RG. Condições clínicas e níveis de IL1-β em pacientes adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. *R Periodontia.* 2006;16(4):21-7.
16. Fernandes EGC, Saviolli C, Siqueira STT, Silva CAA. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:713-9.
17. Umbelino AA Jr, Cantisano MH, Klumb EM, Dias EP, Silva AA. Achados bucais e laboratoriais em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(6):479-86.
18. Meyer U, Kleinheinz J, Gaubitz M, Schulz M, Weingart D, Joos U. Oral manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1997;1(2):90-4 (Abstract).
19. Agarwal S, Suzuki JB, Riccelli AE. Role of cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. *J Periodont Res.* 1994;29(2):127-37.
20. Sales LAR, Chaves MGAM, Vassalo S. Efeito do tratamento periodontal na condição do periodonto e na atividade inflamatória sistêmica em portadores de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Int Est Exp.* 2010;2(3):94-9.