

Associação entre a doença periodontal e o lúpus eritematoso sistêmico

Vivian Miceli¹

Flávia Braga¹

Alessandra Áreas²

Carlos Marcelo S. Figueredo³

Ricardo G. Fischer⁴

Resumo

A periodontite é uma inflamação crônica e destrutiva, que leva à perda dos tecidos de sustentação dos dentes e, eventualmente, a perda dentária e edentulismo. Essa destruição é, provavelmente, mediada por uma resposta alterada do hospedeiro, tornando-o suscetível ao desafio bacteriano. A resposta do hospedeiro à infecção é importante, pois determina a extensão e severidade da periodontite. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune crônica, generalizada, caracterizada por respostas imunes dirigidas contra um grande número de auto-antígenos. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e também sobre uma possível relação com as doenças periodontais.

Palavras-chave: doença periodontal; lupus eritematoso sistêmico; perfil de susceptibilidade.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma inflamação crônica e destrutiva, que leva à perda dos tecidos de sustentação dos dentes e, eventualmente, a perda dentária e edentulismo. O ligamento periodontal e o tecido ósseo são destruídos por uma resposta imune-inflamatória à presença de bactérias, em especial Gram negativas, no sulco gengival. Essa destruição é, provavelmente, mediada por uma resposta alterada do hospedeiro, tornando-o suscetível ao desafio bacteriano. Em indivíduos que não apresentam essa resposta diferenciada, a inflamação periodontal pode permanecer como uma gengivite, ou seja, ocorre infla-

ção na gengiva marginal, sem que haja destruição tecidual. A resposta do hospedeiro à infecção é importante, pois determina a extensão e a severidade da periodontite (1).

A definição de critérios de suscetibilidade à periodontite constitui uma busca constante e da maior importância da Periodontia moderna, uma vez que possibilitaria melhorias no diagnóstico precoce e no tratamento dessa doença. No entanto, as respostas inflamatória e imune envolvidas durante o estabelecimento e a progressão da periodontite são altamente complexas, tornando difíceis essa definição e a identi-

¹ Mestranda de Periodontia. UERJ. Rio de Janeiro - RJ

² Doutoranda em Periodontia. UERJ. Rio de Janeiro - RJ

³ Professor Adjunto de Periodontia. PUC-RJ, UNIGRANRIO e UERJ. Rio de Janeiro - RJ

⁴ Professor Titular de Periodontia. UERJ. Rio de Janeiro - RJ

Correspondência para / Correspondence to:

Vivian Miceli

Rua Visconde de Pirajá, nº 82, apto. 906 – Ipanema.

22.410-904 Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (21) 2522-1915.

Email: vcmiceli@hotmail.com

ficação de indivíduos susceptíveis. Tentativas para tal vêm sendo realizadas, avaliando-se características do sistema imune inato e adquirido, como alterações em neutrófilos (2), alterações na quantidade, qualidade e especificidade de anticorpos (3), polimorfismos genéticos de citocinas IL1 (4), IL4 (5) e TNFa (6), tipos de HLA (7), para citar alguns exemplos.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune crônica, generalizada, caracterizada por respostas imunes dirigidas contra um grande número de auto-antígenos, que afeta mais freqüentemente mulheres na segunda e terceira décadas de vida. O LES pode afetar várias partes do corpo, incluindo articulações, pele, rins, coração, pulmão, vasos sanguíneos e o cérebro. Os sintomas do LES variam muito, de acordo com a severidade da doença, e, dentre eles, destacam-se: fadiga extrema, emagrecimento, dores articulares (artrite), febre, manifestações cutâneas (rashes) e problemas renais (8). O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e também sobre uma possível relação com as doenças periodontais.

REVISÃO DA LITERATURA

A importância do perfil linfocitário na susceptibilidade para doenças crônico- inflamatórias

A resposta imune pode ocorrer de duas formas: inata e adaptativa. A resposta inata atua, como primeira linha de defesa, não reconhecendo certos patógenos nem prevenido a reinfeção. As células fagocitárias e as moléculas efetoras são atraídas para o local da infecção através da liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. As citocinas secretadas pelos macrófagos, em resposta ao processo infeccioso, incluem a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a). Os efeitos locais combinados desses mediadores induzem uma resposta inflamatória e a expressão de moléculas de adesão que atuam sobre a superfície de monócitos e leucócitos, aumentando sua velocidade de migração para o sítio da infecção (9).

A imunidade adaptativa é desencadeada quando se atinge uma dose limiar de antígeno produzido, como resultado da infecção, o que leva à diferenciação das células T e B em células efetoras. As células T são ativadas quando as T recirculantes encontram antígenos específicos. As citocinas produzidas nas fases iniciais de infecção influenciarão a diferenciação das células T CD4⁺ em células Th1 e Th2. Células T CD4⁺ ativadas em presença de interleucina 4 (IL-4) ou IL - 6 produzem células Th2, e tanto a IL 4 como a interleucina -10 (IL-10) inibem a formação de Th 1 . Em presença de IL -12 e *interferon - gamma* (IFN - g), as células T CD4⁺ diferenciam -se em Th1 (9).

As células Th2 são ativadoras das células B em respostas primárias, enquanto as Th1 atuam sobre ativação de macrófagos, mediando a resposta inflamatória. Os dois grupos de células podem se regular mutuamente. Uma vez estabelecido um subgrupo dominante (Th1 ou Th2), dificilmente a resposta é alterada para outro subgrupo. O efeito determinante é haver respostas predominantemente humorais (Th2) e predominantemente celulares (Th1). As citocinas regulam o equilíbrio entre as células Th1 e Th2, o que torna possível alterar esse equilíbrio administrando-as apropriadamente (9).

Desenvolveram-se marcadores para caracterizar as respostas T, com o intuito de traçarem-se perfis linfocitários em determinadas patologias e como resposta às vacinas específicas e seus resultados imunológicos (10).

As doenças auto-imunes ocorrem quando a imunidade adaptativa atua sobre seus próprios antígenos, provocando lesões inflamatórias crônicas aos tecidos. Pode ser desencadeada por fatores ambientais (fumo) ou genéticos (genes MHC e HLA) (9).

Devido a semelhanças no quadro imunológico de determinadas patologias com a doença periodontal, desenvolvem-se teorias que a relacionam a quadros auto-imunes, como, por exemplo, a Síndrome de Sjögren, Lúpus eritematoso, artrite reumatóide (11, 12, 13).

O perfil linfocitário na doença periodontal

Números estudos sugeriram que células B e T apresentam-se em concentrações elevadas

no tecido periodontal, e que há uma infinidade de células imunes no periodonto doente, sugerindo-se um perfil celular comum que atua na resposta imune à DP (14, 15, 16, 17). Estudos recentes sobre a imunologia da doença periodontal baseiam-se no conceito de que as células Th2 são mais abundantes que as Th1 nas lesões periodontais (18, 19, 20, 21).

Dois estudos demonstraram a presença de dois tipos de linfócitos T auxiliares no fluido, os Th1 e os Th2, de acordo com a produção de citocinas (12, 22). Romagnani (23) e Mac Donald (22) detectaram três tipos de células T auxiliares. Os produtos das células Th1 são IL-1, IL-2, IFN- γ e TNF- α : as citocinas geradas pelas Th2 são IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13; as Th3 ou Th0 são conhecidas pela produção de TGF- α , desenvolvendo-se principalmente nas respostas imunes de mucosas a antígenos apresentados por via oral (9).

Agarwal e colaboradores (24, 25) comprovaram haver deficiência na quimiotaxia de neutrófilos em pacientes com periodontite severa; esse fator foi atribuído a citocinas, como a IL-1 e TNF, encontradas em altas concentrações nos indivíduos pesquisados, que atuam no controle da resposta de neutrófilos e monócitos.

Em 1998, Salvi e colaboradores (26) mensuraram os tipos e concentrações de citocinas nos fluidos gengivais de pacientes com periodontite severa, encontrando um aumento significativo de IL-1 β , PGE2, IL-2, IFN- γ e baixos níveis de IL-4 e IL-12, o que sugere uma predominância de células Th1 sobre as Th2 em perfis agressivos da doença. Ao comparar, então, as concentrações de citocinas na periodontite agressiva e na crônica, não encontraram diferenças significativas nas expressões dessas substâncias, sugerindo haver diferenças nos estágios iniciais das doenças, já que o material fora coletado de sítios em estado avançado.

Em lesões de periodontite agressiva, quando comparadas a lesões crônicas, foi detectada maior concentração de células T, e um número reduzido de macrófagos (27, 28).

Takeichi e colaboradores (29) determinaram que tanto os CD4⁺ Th1 como os CD8⁺ Th1/Th2 têm potencial para atuar na DP, po-

rém sugeriram que as células Th1 agem com potencial altamente destrutivo, enquanto as células Th2 apresentam perfil menos agressivo. Tal questão também foi abordada por Eastcott e colaboradores (30), e Taubman e Kawai (31), que se basearam em pesquisas que demonstram a ação de antígenos específicos de Th2 com papel protetor sobre a perda óssea³², devido à produção de anticorpos.

O mecanismo indutor da perda óssea agressiva, relacionado às células TH1, estaria atrelado a índices consideráveis de *interferon-gama*, IL-1 e a outras citocinas que atuam sobre a reabsorção óssea, como o TNF-*alfa* e IL-6, secretados pelos macrófagos. Demonstrou-se inibição significativa da reabsorção óssea, provocada pela injeção de receptores para a IL-1 e o TNF-*alfa* (33).

Lappin e colaboradores (18), em 2001, selecionaram pacientes com periodontite agressiva e outros com periodontite crônica, dosando a concentração de citocinas em biópsias nos tecidos de granulação de sítios doentes. O material biopsiado foi previamente tratado com anticorpos específicos para a detecção da expressão de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, TNF- α e IFN- γ . Os resultados encontrados mostraram maior concentração de IL-4 e IL-6, em relação a IL-2 e IFN-*gama*, nos pacientes com periodontite agressiva. Nesse caso, constatou-se uma quantidade maior de células derivadas de Th2 do que de Th1, em comparação aos pacientes com periodontite crônica. Também foi detectada a IL-15, que agia no lugar da IL-2, em maiores concentrações, nos pacientes com perfil agressivo. Nesse mesmo trabalho, constatou-se que os leucócitos que expressavam a citocina antiinflamatória IL-10 estavam mais amplamente distribuídos do que as expressões de IL-6 e TNF-*alfa*, que agem como citocinas pró-inflamatórias. Indicou com isso haver ampla variedade de células no infiltrado inflamatório, envolvidas na regulação da inflamação e resposta imune da DP.

Petit e colaboradores, em 1999 (34), avaliaram a resposta das células mononucleares às proteínas bacterianas que desencadeiam reações auto-imunes (*Heat Shock Proteins* - HSPs), demonstrando que essa resposta apresenta-se

com perfil diferenciado entre pacientes com periodontite e pacientes com gengivite. Observaram-se índices mais baixos de IFN - *gamma* nos indivíduos com periodontite, sugerindo-se que esses apresentam resposta imune mais fraca às HSPs, e também resposta do tipo Th1 deprimida. Especularam, de acordo com o encontrado, sobre uma relação entre baixa resposta imune às HSPs e o aumento da susceptibilidade à DP agressiva.

Proteínas hepáticas sintetizadas nas fases agudas de determinadas doenças (macroglobulina, ceruloplasmina e fibrinogênio), que atuam com concentrações elevadas em quadros de choques sépticos, foram também encontradas em quantidade nas manifestações agressivas da DP (35, 36).

Em lesões de periodontite agressiva, quando comparadas com as crônicas, foi registrada maior concentração de células T, e um número reduzido de macrófagos (27, 29, 37), mas não houve diferenças nos perfis de citocinas entre elas (37).

O que causa LES ?

A causa do LES é desconhecida. Admite-se que fatores hormonais, infecciosos, imunológicos e ambientais, agindo em indivíduos geneticamente predispostos, levam ao LES. Citopenia. Anemia, leucopenia ou linfopenia e trombocitopenia são manifestações frequentes no LES. As reações de fase aguda incluem a velocidade de hemossedimentação, ptn C reativa, mucoproteínas e alfa - 2 globulinas, que são totalmente inespecíficas, refletindo apenas a presença do processo inflamatório (38).

A patogênese do LES

A patogênese do LES é complexa. Danos teciduais são causados por anticorpos, imunocomplexos e linfócitos T. As características que tornam essas células patogênicas são pouco conhecidas. Os genes de suscetibilidade, acrescidos a fatores ambientais desencadeantes, resultam em uma resposta imune anormal, que pode ser hiperatividade de células T, hiperatividade de células B e mecanismos inadequados de regulação da resposta inflamatória. O resultado final é a produção de anticorpos

patogênicos, imuno complexos, e células T, seguidos de sintomas clínicos de LES (39).

Características do LES

O LES é caracterizado pela hiperativação de células B e elevada produção de anticorpos IGg, o que resulta em deposição nos tecidos de imuno complexos e subsequente destruição do tecido conjuntivo e de múltiplos órgãos (40).

As células B são claramente anormais em indivíduos com LES. Em pessoas com LES, é freqüente um aumento de células plasmáticas na circulação periférica, que secretam imunoglobulinas, e um número de células B em todos os estágios de ativação (39).

O LES e a artrite reumatóide são condições sistêmicas que apresentam diferentes sinais na estrutura oral. No LES, aproximadamente 45% dos pacientes apresentam lesões orais com áreas eritematosas, freqüentemente acompanhadas de edema e petéquias (41).

A incidência de LES infanto-juvenil é estimada em 6-20 casos por 100000 crianças, e é maior em meninas e em não-brancos (42). A maioria dos casos é diagnosticada na adolescência (43). Sua etiologia ainda não é conhecida, porém fatores genéticos, imunológicos e ambientais podem desempenhar papel importante.

A manifestação hematológica mais freqüente da LES em crianças e adolescentes é a anemia de doença crônica, mas leucopenia, linfopenia e trombocitopenia também são comuns. Os anticorpos anti-nucleares (AAN) são um tipo de anticorpo contra as enzimas localizadas nos grânulos primários dos neutrófilos e lisozimas dos monócitos. ¹¹ Os AAN estão presentes em mais de 90% das crianças e adolescentes com LES, e ajudam a confirmar o diagnóstico. (8) As drogas mais freqüentemente usadas no controle das manifestações mais importantes e graves do LES são corticosteróides e imunossupressores. (42)

Alterações imunológicas no LES

As alterações imunológicas no LES incluem hiperatividade de linfócitos B, e resultam em maior síntese de imunoglobulinas e de autoanticorpos. (4) Foi sugerido que a função

reduzida ou ausente da célula T supressora é um fator importante na patogênese do LES (44), apesar de a atividade normal também ter sido encontrada. (45)

Em humanos com LES, o número total de células T é geralmente reduzido, provavelmente por causa dos efeitos dos anticorpos anti-linfócitos. (39)

Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilo (ANCA) são um tipo de autoanticorpo direcionado contra as enzimas localizadas nos grânulos primários dos leucócitos polimorfonucleares e nos lisossomos de monócitos. Eles têm sido detectados em uma grande variedade de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas, incluindo artrite reumatóide (ARJ) e LES. (11) Novo e colaboradores (46) relataram a presença de ANCA em grande quantidade em pacientes com periodontite, e ainda a alta prevalência de periodontite em pacientes com LES e ARJ. No LES, vários autoanticorpos diferentes são encontrados, como anti-nucleares, anti-ribonucleoproteínas, anti-histonas, anti-células vermelhas, anti-células neuronais, anti-plaquetas. A elevada resposta de células B tem sido o principal mecanismo proposto para a geração de anticorpos anti-nucleares no LES.

Tratamento do LES

O objetivo da terapia do LES é suprimir as manifestações e, ao mesmo tempo, minimizar o acúmulo tóxico do próprio tratamento. A primeira linha de terapia é aumentar as doses de corticosteróides. A toxicidade do uso contínuo de altas doses de corticosteróides é cumulativa e severa. Tais terapias resultam em imune supressão e um aumento na susceptibilidade a infecções. (47)

LES versus doenças periodontais

A associação entre a periodontite e o LES ainda não é uma hipótese conhecida. No entanto, a hiperreatividade de células B à carga antigênica, presente nos sítios com comprometimento periodontal, poderia resultar em uma ativação policlonal de células B, que pode ser responsável pela formação do ANCA no LES. (11)

Mutlu e colaboradores (48) relataram menores profundidades de bolsa em pacientes com LES, quando comparados a pacientes saudáveis. Chegaram à conclusão de que esse resultado poderia estar relacionado ao uso de corticosteróides e anti-inflamatórios não esteroidais. Neste estudo não foi encontrada evidência de predisposição a aumento de doença periodontal em pacientes com LES.

Os anticorpos fosfolipídios são comumente encontrados em pacientes com LES e estão associados com eventos protrombóticos, como derrame e complicações na gravidez e perda do feto. A prevalência de pacientes com periodontite crônica e periodontite agressiva generalizada positiva para um tipo de anticorpo fosfolipídico Anti – CL foi, respectivamente, 16,2% e 19,3%, maior do que em pacientes saudáveis e em pacientes com periodontite agressiva localizada. Pacientes com esses anticorpos demonstraram aumento de profundidade de bolsa e perda de inserção quando comparados com pacientes sem esses anticorpos. (49)

CONCLUSÃO

As doenças auto-imunes ocorrem quando a imunidade adaptativa age sobre os seus próprios antígenos e provoca uma lesão crônica nos tecidos. Os genes de susceptibilidade, acrescidos a fatores ambientais desencadeantes no paciente com LES, resultam numa resposta imune anormal, que pode ser a hiperreatividade de células T, hiperreatividade de células B e mecanismos inadequados de regulação da resposta inflamatória.

A associação entre a periodontite e o LES ainda não é conhecida. No entanto, a hiperreatividade de células B à carga antigênica, presente nos sítios com comprometimento periodontal, poderia resultar em uma ativação policlonal de células B, que pode ser responsável pela formação do ANCA no LES. Existem poucos trabalhos, na literatura, que avaliam uma possível relação entre essas doenças. Mais estudos devem ser realizados para um maior entendimento.

Association between periodontal disease and systemic lupus erythematosus

Abstract

Periodontitis is a chronic and destructive condition in which the tooth supporting tissues are broken down mainly by the host's immune inflammatory response. The response of the host is important because this determines the degree of destruction. The systemic lupus erythematosus is autoimmune disease, the main feature of which is the immune response against a large number of autoantigens. The aim of this study is to make a review of literature about systemic lupus erythematosus and try to find some association between this disease and periodontal disease.

Key words: periodontal disease; systemic lupus erythematosus; susceptibility

REFERÊNCIAS

- 1 GUSTAFSSON, A.; ASMAN, B.; BERGSTROM, K. Priming response to inflammatory mediators in hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontitis. *Oral Dis.*, Copenhagen, v.3, n.3, p.167-171, Sept. 1997.
- 2 KINANE, D.F.; LAPPIN, D.F. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol. Scand.*, Oslo, v.59, n.3, p.154-160, June 2001.
- 3 EBERSOLE, J.L.; CAPPELLI, D.; HOLT, S.C. Periodontal diseases: to protect or not to protect is the question? *Acta Odontol. Scand.*, Oslo, v.59, n. 3, p.161-166, June 2001.
- 4 GREENSTEIN, G.; HART, T.C. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.73, n.2, p.231-247, Feb. 2002.
- 5 MICHEL, J. et al. Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.28, n.5, p.483-488, May 2001.
- 6 CRAANDIJK, J. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.29, n.1, p.28-34, Jan. 2002.
- 7 TAKASHIBA, S. et al. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.34, n.7, p.374-378, Oct. 1999.
- 8 SZTAJNBOK, F.R. et al. Doenças reumáticas na adolescência. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre, v.77, p.S234-S244, 2001. Suplemento 2.
- 9 JANEWAY, C.A. et al. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*. 4.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.
- 10 BROWN, L.J.; OLIVER, R.C.; LÖE, H. Evaluating periodontal status of US employed adults. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.121, p.226-232, 1990.
- 11 NOVO, E. et al. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J. Periodontol.*, Chicago, v.70, n.2, p.185-188, Feb. 1999.
- 12 SALVI, G.E. et al. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.24, n.1, p.8-16, 1997.
- 13 GORONZY, J.J.; ZETTL, A.; WEYAND, C.M. T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis. *Int. Rev. Immunol.*, Philadelphia, v.17, p.339-363, 1999.
- 14 BAEUM, V. Pattern of periodontal breakdown in adult Tanzanians. *Scand. J. Dent. Res.*, Copenhagen, v.95, p.221-228, 1987.

- 15 KOULOURI, O. et al. Cell division, synthetic capacity and apoptosis in periodontal lesions analysed by in situ hybridization and immunohistochemistry. **J. Clin Periodontol.**, Copenhagen, v.26, n.8, p.552-559, 1999.
- 16 LACEY, D.L. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. **Cell**, Cambridge, UK, v.93, p.165-176, 2001.
- 17 TAKAHASHI, K.; LAPPIN, D.; KINANE, D.F. *In situ* localization of cell synthesis and proliferation in periodontitis gingiva and tonsillar tissue. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.2, p.210-216, 1996.
- 18 LAPPIN, D.F. et al. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. **Clin. Exp. Immunol.**, Oxford, v.123, n.2, p.294-300, Feb. 2001
- 19 MANHART, S.S. et al. Gingival cell IL-2 and IL-4 in early onset periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.65, p.807-813, 1994.
- 20 SALVI, G.E. et al. Inflammatory mediator response as a risk marker for periodontal diseases in IDDM patients. **J. Periodontol.**, Chicago, v.68, n.2, p.127-135, 1997.
- 21 SIGUSCH, B. et al. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. **J. Periodontol.**; Chicago, v.69, n.10, p.1098-1104, 1998.
- 22 MAC DONALD, T.T. Effector and regulatory lymphoid cells and cytokines in mucosal sites. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, Berlin, v.236, p.113-135, 1999.
- 23 ROMAGNANI, S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, McLean, v.85, p.9-19, 2000.
- 24 AGARWAL, S. Neutrophil function in juvenile periodontitis: a report of 9 cases. **J. Periodontol.**, Chicago, v.63, p.843-848, 1992.
- 25 AGARWAL, S.; SUZUKI, J.B.; PICELLI, A.E. Role of cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. **J. Periodont. Res.**, Copenhagen, v.29, p.127-137, 1994.
- 26 SALVI, G.E. et al. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. **J. Periodontal. Res.**, Copenhagen, v.33, n.4, p.212-225, May 1998.
- 27 DANKS, J.A.; MCHALE, J.C.; CLARK, S.P. *In situ* hibridization of parathyroid hormone-related protein in normal skin, skin tumors, and gynecological cancers using digoxigenin – labeled probes and antibody enhancement. **J. Histochem. Cytochem.**, New York, v.43, p.510, 1995.
- 28 SÉGUIER, S.; GODEAN, G.; BROUSSE, N. Collagen fiber and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: a comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.71, n.7, p.1079-1085, 2000.
- 29 TAKEICHI, O. et al. Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v.79, n.8, p.1548-1555, 2000.
- 30 EASTCOTT, J.W. et al. Adoptive transfer of cloned T helper cells ameliorates periodontal disease in nude rats. **Oral Microbiol. Immunol.**, Copenhagen, v.9, p.284-289, 1994.
- 31 TAUBMAN, M.A.; KAWAI, T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, Alexandria, v.12, n.2, p.125-135, 2001.
- 32 YAMASHITA, K. et al. Effect of adoptive transfer of cloned *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – specific T helper cells on periodontal disease. **Infect. Immunol.**, Washington, DC, v.59, p.1529-1534, 1991.
- 33 BACCHI, C.E.; GROWN, A.M. Detection of cell proliferation in tissue sections. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.26, p.677-687, 1993.
- 34 PETIT, M.D. et al. Depressed responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to

- heat-shock proteins in periodontitis patients. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v.78, n.9, p.1393-1400, 1999.
- 35 ADONOGIANAKI, E.; MOONEY, J.; KINANE, D.F. The ability of gingival crevicular fluid acute phase proteins to distinguish healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.19, p.98-102, 1992.
- 36 ADONOGIANAKI, E. Acute-phase proteins in gingival crevicular fluid during experimentally induced gingivitis. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.29, p.196-202, 1994.
- 37 TENG, Y.T.A. et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J. Clin. Invest.*, Thorofare, v.106, p.59-67, 2000.
- 38 OLIVEIRA, S.K.F. Lupus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, dermatopolimiosite e vasculites da infância. In: MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. **Noções práticas de reumatologia**. Belo Horizonte: Health, 1996. v.2, p.605-634.
- 39 HAHN, B.H. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: HARRIS JR., E.D.; SHAUN, R.; SLEDGE, C.B. (Ed.). **Kelley's textbook of rheumatology**. 5rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. v.2, p.1015-1027.
- 40 KOBAYASKI, T. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fc receptor polymorphisms. *J. Periodontol.*, Chicago, v.74, p.378-384, 2003.
- 41 JONSSON, R et al. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus: a clinical, histopathological and immunopathological study. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.11, p.38-42, 1984.
- 42 HOSCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, New York, v.4, p.83-85, 1997.
- 43 WHITE, P.H. Resilience in children with disabilities: transition to adulthood. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.23, p.960-962, 1996.
- 44 KRAKAUER, R.S. et al. Suppressor cell function defect in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, Orlando, v.14, n.3, p.327-333, Nov. 1979.
- 45 NAKAMURA, Z. et al. Reevaluation of suppressor cell function in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, Orlando, v.24, n.1, p.72-82, July 1982.
- 46 NOVO, E. et al. 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.*, San Juan, v.16, n.4, p.369-373, Dec. 1997.
- 47 GONZALES, T.S.; COLEMAN, G.C. Periodontal manifestation of collagen vascular disorders. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v.21, p.94-105, 1999.
- 48 MUTLU, S. et al. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Copenhagen, v.21, p.158-161, 1993.
- 49 SCHENKEIN, H.A. et al. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v.82, n.11, p.919-922, 2003.

Recebido em / Received: 15/06/2005

Aceito em / Accepted: 29/08/2005