

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

VÍVIAN DE CARVALHO MICELI

**CONDIÇÕES PERIODONTAIS EM PACIENTES ADOLESCENTES COM LUPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Rio de Janeiro

2006

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

VÍVIAN DE CARVALHO MICELI

**CONDIÇÕES PERIODONTAIS EM PACIENTES ADOLESCENTES COM LUPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da UERJ como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em periodontia.

Orientador: Prof. Carlos Marcelo da Silva Figueredo.

Rio de Janeiro
2006

FOLHA DE APROVAÇÃO

Vívian de Carvalho Miceli

CONDIÇÕES PERIODONTAIS EM PACIENTES ADOLESCENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Rio de Janeiro, 20 de fevereiro de 2006.

Professora: _____

Letícia Algarves Miranda

Professor: _____

Ricardo Guimarães Fischer

Professor: _____

Márcio Eduardo Falabella

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Gilson e Heliane**, por dedicarem as suas vidas a seus filhos, sempre presentes e nos incentivando. A eles e ao meu irmão, **Gilson**, obrigada também pela dedicação e carinho, por acreditarem em mim, desde os tempo da pré escola até os dias de hoje. Obrigada principalmente por aguentarem o meu estresse e perceptível mau humor nos momentos finais da realização deste trabalho.

Aos meus amigos de turma, **Flávia Braga, Flávia Martinez, Janaína, Bruno e Fábio** pelos divertidos momentos que passamos durante o curso, pelo que pude aprender com todos não apenas na área odontológica. O nosso convívio só aumentou a minha amizade pelos os que eu já conhecia e me trouxe dois novos amigos de verdade. Agradeço em especial a minha amiga Flávia Braga que compartilhou comigo da viagem ao Instituto Karolinska, onde passamos por experiências inesquecíveis.

A **Alesandra Areas e Letícia Miranda**, responsáveis por grande parte deste trabalho.

Ao meu orientador, **Prof Doutor Carlos Marcelo Figueredo**, pelos ensinamentos, orientação na dissertação, pela oportunidade de conhecer o Instituto Karolinska e com isso fazer a minha primeira viagem a Europa, o que foi maravilhoso para o último ano do mestrado.

Ao **Professor Doutor Ricardo Fischer** por sempre ser gentil e paciente, por todo conhecimento e orientação.

Ao **Professor Doutor Eduardo Tinoco** por todo o conhecimento passado desde a graduação.

Ao **Professor Doutor Anders Gustafsson** pela oportunidade de realizar este trabalho no Instituto Karolinska e a sua atenção durante a minha estadia em Estocolmo.

Ao **Professor Doutor Flávio Sztajnbok** que permitiu e nos orientou a selecionar os pacientes no NESA e foi fundamental para o nosso entendimento das questões reumatológicas .

Ao **Professor Doutor Márcio Falabella** pela agradável convivência e pelos conhecimentos passados na especialização

Aos meus amigos, pela paciência durante este período e pelos momentos alegres que passamos juntos. Agradeço em especial minhas amigas **Patrícia Duarte, Fernanda Brito, Andréia Lautenschlager e Renata Sanchez** que sempre me apoiaram e me ajudaram desde problemas com o computador , passando por explicações sobre imunologia até uma palavra de incentivo nos momentos mais difíceis. A **Mario Mesiano**, por entender a minha ausência, estar sempre me incentivando e por me ajudar na realização deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram na realização deste trabalho, muito obrigada.

RESUMO

O objetivo primário deste trabalho foi comparar as condições clínicas periodontais e os níveis de IL-1 β no fluido gengival (FG) entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pacientes saudáveis; e como objetivo secundário, comparar esses mesmos parâmetros entre pacientes em atividade e sem atividade de LES. Foram selecionados 17 pacientes portadores de LES com idade média de 15,6 (\pm 2,7) anos. Após exame reumatológico os pacientes eram avaliados quanto as condições periodontais: placa visível (IPV), sangramento à sondagem (ISG), profundidade a sondagem (PS) e perda de inserção (PIC). O FG foi coletado de 4 a 6 sítios, com maior profundidade à sondagem, em cada paciente e analisado em relação aos níveis de IL-1 β . Os mesmos procedimentos foram realizados em 14 pacientes do grupo controle com idade média de 16,5 (\pm 1,5) anos. Os níveis de IL-1 β foram medidos pelo método ELISA. Os pacientes com LES foram divididos em ativos e inativos. O nível de IL-1 β foi significativamente maior no grupo controle ($p=0,03$), assim como a porcentagem de sítios com $PS \geq 4\text{mm}$ ($p < 0,001$). Quando separamos o grupo com LES em ativos e inativos, o grupo controle continuou apresentando porcentagem de sítios com $PS \geq 4\text{mm}$ significativamente maiores. O grupo controle apresentou níveis de IL-1 β maiores significativamente do que o grupo com atividade de LES ($p=0,05$). Dentro das limitações deste experimento podemos concluir que: Os níveis de IL-1 β foram significativamente maiores no grupo controle do que o grupo com LES ($p= 0,035$). A porcentagem de sítios com profundidade de bolsa $\geq 4\text{mm}$ também foram significativamente maiores no grupo controle ($p < 0,0001$). Os níveis de IL-1 β , apesar de não apresentarem diferença significativa entre os grupos em relação a atividade de LES, apresentaram-se quase 2 vezes maior no fluido gengival de pacientes em atividade. Em relação as condições clínicas periodontais, não foram encontrada diferenças significantes.

Palavras chaves: periodontite, lúpus eritematoso sistêmico, interleucina-1 β

ABSTRACT

The aims of this study were: (1) compare the levels of interleukin (IL) 1 β in the gingival fluid and periodontal clinical parameters between systemic lupus erythematosus (SLE) patients and healthy controls; (2) compare that same parameters between active and inactive SLE patients. After the rheumatologic and periodontal examination, the gingival fluid samples of 4 up to 6 sites were collected from the deepest pocket in 17 patients with SLE and in 14 control patients. IL 1 β levels were measured by ELISA method. The patients with SLE were divided in active and inactive groups. The IL 1 β levels and probing depth ($p < 0,001$) were higher in control group ($p = 0,03$) than in the SLE patients. When we compared active and inactive groups with control, the same findings were found. The IL 1 β levels were higher in the control group and the probing depth was too. Although the IL 1 β levels in gingival fluid were the same between active and inactive groups, the levels were twice higher in active group. We didn't find differences in periodontal parameters in active and inactive groups.

Key words: periodontitis, interleukin- IL 1 β and systemic lupus erythematosus

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela I.	Manifestações clínicas do LES	3
Tabela II.	Relação dos 11 critérios para diagnóstico do LES.....	16
Quadro I.	Medianas e percentis (25% e 75%) do percentual por indivíduo de faces com placa visível (IPV), sangramento marginal (ISG), dos sítios com $PS \geq 4$, dos sítios proximais com $PIC \geq 2$ e das idades nos grupos LES e controles.....	23
Quadro II.	Mediana e percentis dos níveis de IL-1 β (pg) no FG e da VHS (mm/h) no soro.....	23
Quadro III.	Medianas e percentis (25% e 75%) do percentual por indivíduo de faces com placa visível (IPV), sangramento marginal (ISG), sítios com $PS \geq 4$, sítios proximais com $PIC \geq 2$ e idade nos grupos com atividade e sem atividade de LES.....	24
Quadro IV.	Mediana e percentis dos níveis de IL-1 β (pg) no FG e da VHS (mm/h) no soro dos grupos com atividade e sem atividade de LES, e do controle.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAN	Anticorpos anti- nucleares
ANCA	Anticorpo citoplasmático anti- neutrófilo
AR	Artrite reumatóide
AIJ	Ártrite idiopática juvenil
FG	Fluido gengival
IL	Interleucina
IPV	Índice de placa visível
ISG	Índice de sangramento gengival
LES	Lupus eritematoso sistêmico
PIC	Profundidade de inserção clínica
PS	Profundidade de sondagem
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Lupus Eritematoso sistêmico.....	3
2.2. Incidência de LES.....	4
2.3. O que causa LES?.....	4
2.4. A Patogênese do LES.....	4
2.5. Características gerais do LES.....	5
2.6. Alterações imunológicas no LES.....	6
2.7. Tratamento do LES.....	6
2.8. Periodontite.....	7
2.9. LES X Periodontite.....	7
2.10 Interleucina -1.....	8
2.11 Interleucina 1-β.....	8
3. OBJETIVOS	14
4. MATERIAL E MÉTODOS	15
4.1. Tipo de estudo.....	15
4.2. Amostra	15
4.2.1 Definição da exposição.....	15
4.2.2 Seleção dos participantes: grupo teste.....	16
4.2.3 Seleção dos participantes: grupo controle.....	17
4.3. Considerações éticas.....	17
4.4. Avaliação do paciente.....	17
4.5. Avaliação reumatológica.....	18

4.6. Avaliação periodontal.....	18
4.7. Amostras de fluido gengival.....	19
4.8. Químicos e reagentes.....	19
4.9. Análise estatística.....	21
5. RESULTADOS	22
5.1. LES X CONTROLE	22
5.1.1 Achados clínicos periodontais.....	22
5.1.2 IL-1 β no fluido e VHS.....	23
5.2. Ativos X Inativos.....	24
5.3. Ativos X Controle.....	25
5.4 Inativos X Controle.....	26
6. DISCUSSÃO	27
7. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO A – Associação entre doença periodontal e o lupus eritematoso sistêmico.	
ANEXO B – Condições clínicas periodontais e níveis de IL-1 β em pacientes com lupus eritematoso sistêmico.	

1-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. Esta destruição é, provavelmente, mediada por uma resposta alterada do hospedeiro, tornando-o suscetível ao desafio bacteriano. Já, em indivíduos que não apresentam esta resposta diferenciada, ocorre uma inflamação na gengiva marginal sem que haja destruição tecidual, definindo a extensão e severidade da doença ²⁵.

A definição de fatores que alterem o risco do hospedeiro à periodontite é uma busca constante da periodontia. Tentativas para tal vêm sendo realizadas, avaliando características do sistema imune inato e adquirido, como alterações em neutrófilos³⁵, alterações na quantidade, qualidade e especificidade de anticorpos¹⁵, polimorfismos genéticos de citocinas IL1 ²⁴, IL4⁴⁸ e TNF α ¹¹, tipos de HLA⁷¹, para citar alguns exemplos. Devido a semelhanças no quadro imunológico de determinadas patologias com a doença periodontal, desenvolvem-se teorias relacionando-a a quadros auto-imunes, como por exemplo, a Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso, artrite reumatóide ^{56, 65, 23}. Os processos inflamatórios nas doenças auto imunes são modulados por vários mediadores químicos³⁷. A IL-1 β , em particular, ocupa uma importância central por ser um mediador

pró – inflamatório, multifuncional, produzida principalmente por macrófagos⁴⁵. Esta citocina é capaz de atrair células inflamatórias para o local da injúria devido a ação sobre as moléculas de adesão das células endoteliais e por estimular liberação de quimiotáticos leucocitários⁸, estimula a produção de PGE2⁵⁷, estimula a liberação de enzimas proteolíticas, entre elas a elastase e as metaloproteinases^{53,18} e participa em várias etapas da resposta imune⁷³. Os níveis de IL-1 β , em geral, são mais elevados nos tecidos e fluidos gengivais de pacientes com periodontite quando comparados com pacientes saudáveis^{27, 74}.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune crônica, generalizada, caracterizada por respostas imunes dirigidas contra um grande número de auto-antígenos, afetando, mais frequentemente, 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 renais⁷⁰. A velocidade de hemossedimentação (VHS) costuma estar frequentemente elevada no LES, em especial nas acutizações, mesmo sendo inespecífica, essa alteração normalmente é um dos fatores para a determinação de atividade da doença.

Sendo assim, o objetivo primário deste trabalho foi comparar as condições clínicas periodontais e os níveis de IL-1 β no fluido gengival entre pacientes com LES e pacientes saudáveis; e como objetivo secundário, comparar esses mesmos parâmetros entre pacientes em atividade e sem atividade de LES.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença é uma doença imune inflamatória multissistêmica com amplo espectro de manifestações clínicas, caracteriza-se por exacerbações e remissões , com curso e prognóstico variáveis. O envolvimento articular é uma das formas mais comuns de apresentação e geralmente envolve pequenas articulações das mãos, punhos e joelhos, na maioria das vezes com distribuição simétrica.^{58, 7, 26}

As manifestações clínicas iniciais e subsequentes em 272 pacientes com LES, da Universidade Estadual de Campinas¹⁰ estão apresentadas na tabela I.

Tabela I: Manifestações Clínicas do LES

MANIFESTAÇÕES	INICIAIS	SUBSEQUENTES
	(% de pacientes acometidos)	
atralgia/artrite	79.3	89.7
sintomas gerais	54.0	66.4
alopécia	22.1	61.6
rash malar	21.3	49.2
lesão cutânea	-	58.1
lesão discóide	-	8.8
fotossensibilidade	9.6	44.0
raynaud	13.2	45.2
úlceras orais	2.2	11.4
febre	-	45.0
nefrite	5.1	41.6
hematúria	4.8	-
proteinúria	4.4	33.6

síndrome nefrótica	3.0	-
hipertensão arterial	-	19.5
pleurite	4.5	19.8
plaquetopenia	1.8	-
anemia hemolítica	0.8	-
tromboembolismo	1.5	3.7
pericardite	0.7	11.4
convulsões	1.5	9.6

2.2 Incidência de LES

A incidência do LES varia entre os grupos étnicos e populacionais, a taxa anual de incidência em adultos varia 0.4 e 0.6 em homens brancos, 3.5 e 4.6 em mulheres brancas, 0.7 para homens afro americanos e 9.2 mulheres afro americanas para 100.000 habitantes⁵⁴.⁴⁶ Os dados pediátricos sugerem que a incidência de LES em pacientes menores do que 19 anos varia entre 6 e 18.9 casos por 100.000 em meninas brancas e maior em negras (20-30 em 100.000) e meninas porto riquenhas (16- 36.7 por 100.000) ⁶⁸

2.3 O que causa LES ?

A causa do LES é desconhecida. Admite-se que fatores hormonais, infecciosos, imunológicos e ambientais, agindo em indivíduos geneticamente predispostos, levem 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 são totalmente inespecíficas, refletindo apenas a presença do processo inflamatório .⁵⁸

2.4 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 + 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 ²⁶.

2.5 Características gerais do LES

O LES é caracterizado pela hiperativação de células B e elevada produção de anticorpos IgG, resultando em deposição nos tecidos de imuno complexos e subsequente destruição do tecido conjuntivo e múltiplos órgãos ³⁸.

As células B são claramente anormais em indivíduos com LES. Em pessoas com LES, é frequente um aumento de plasmócitos na circulação periférica que secretam imunoglobulinas, e um número de células B em todos os estágios de ativação²⁶.

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 frequentemente acompanhadas de edema e petéquias ³⁴.

A incidência de LES infanto-juvenil é estimada em 6-20 casos por 100000 crianças, e é maior em meninas e em não-brancos ²⁸. A maioria dos casos é diagnosticada na adolescência⁷⁶. 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 (ANCA) são um tipo de anticorpo contra as enzimas localizadas nos grânulos primários dos neutrófilos e lisozimas dos monócitos⁵⁶. O ANCA está presente em mais de 90% das crianças e adolescentes com LES, e ajuda a confirmar o diagnóstico⁷⁰. As drogas mais freqüentemente usadas no controle das manifestações mais importantes e graves do LES são corticosteróides e imunossupressores²⁸

2.6 Alterações imunológicas no LES

As alterações imunológicas no LES incluem hiperatividade de linfócitos B, resultando em maior síntese de imunoglobulinas e de autoanticorpos²¹. Foi sugerido que a função reduzida ou ausente da célula T supressora é um fator importante na patogênese do LES⁴⁰, apesar de atividade normal também ter sido encontrada⁵².

Em humanos com LES. O número total de células T é geralmente reduzido, provavelmente por causa dos efeitos dos anticorpos anti- linfócitos.²⁶

Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilo (ANCA) são um tipo de autoanticorpos direcionados 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 LES⁵⁶. A presença de ANCA em grande quantidade em pacientes com periodontite já foi relatada, 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

neuronal, anti-plaquetas. A elevada resposta de células B tem sido o principal mecanismo proposto para a geração de anticorpos anti-nucleares no LES.⁵⁵

2.7 Tratamento do LES

O objetivo da terapia do LES é suprimir as manifestações, enquanto ao mesmo tempo minimiza 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 cumulativo e severo. Tais terapias resultam em imunossupressão e um aumento na susceptibilidade à infecções.²²

2.8 Periodontite

A periodontite diferencia-se clinicamente da gengivite pela perda de inserção e migração do epitélio juncional. Os mecanismos que esclarecem a progressão da gengivite para periodontite ainda não estão claros, e os fatores que atuam diretamente na etiologia da periodontite são em parte desconhecidos. Entretanto, acredita-se que a progressão de gengivite para periodontite possivelmente ocorre devido a combinação de fatores incluindo a presença constante de bactérias periodontopáticas, altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, enzimas proteolíticas e prostaglandina E2, somados a baixos níveis de antagonistas de citocinas e inibidores de proteases.⁵⁹

2.9 LES X Periodontite

A hipótese de 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 ⁵⁶

Mutlu e colaboradores⁵¹, relataram menores profundidades de bolsa em pacientes com LES quando comparados a pacientes saudáveis. Chegaram a conclusão que este 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 esses anticorpos 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 fosfolipídio, 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.⁶⁶

2.10 INTERLEUCINA - 1

A interleucina - 1 (IL-1) é uma citocina multifuncional com o papel central na regulação das respostas inflamatórias e imunológicas⁵. As IL-1 têm papel central nas reações pró- inflamatórias, provocam alterações nas células endoteliais provocando coagulação e aumentando a expressão de moléculas de adesão que medeiam a adesão de monócitos e neutrófilos facilitando a passagem destes do interior dos vasos para a área do tecido agredido ⁵⁷. A IL –

1 não ativa diretamente os neutrófilos, mas faz que os fagócitos mononucleares e células endoteliais sintetizem quimiocinas que ativam os neutrófilos⁹. Desta forma acontece a degranulação de neutrófilos e produção de produtos reativos de oxigênio¹⁴. As interleucinas- 1 participam como potentes estimuladores do catabolismo do tecido conjuntivo, aumentando a produção de colagenase e outras proteinases^{53, 75}. A atividade biológica da interleucina – 1 reside em duas espécies de polipeptídeos, IL-1 α e IL-1 β ^{1, 13}. A interleucina IL-1 α tem 159 aminoácidos, enquanto a IL-1 β tem 153 aminoácidos. Ambas tem propriedades inflamatórias, porém IL-1 β é mais potente que a IL-1 α ⁶⁹.

A síntese da interleucina – 1 é suprimida por vários fatores endógenos, tais como corticosteróides, prostaglandinas, interferon γ (IFN - γ), interleucina – 4 (IL-4)⁷³.

2.11 INTERLEUCINA 1 - β

A IL-1 β é uma proteína de 17 kD produzida principalmente por monócitos e macrófagos mas também por neutrófilos, células endoteliais e células epiteliais^{2, 67}. Os estímulos para sua indução são produtos bacterianos, como LPS, e outras citocinas, como TNF e IL-18^{13, 2}. Suas atividades biológicas múltiplas são relevantes tanto para a inflamação sistêmica, como a

capacidade de indução de proteínas de fase aguda, quanto para a inflamação local. Entre essas estão a indução da expressão de moléculas de adesão e quimiocinas e o estímulo para o aumento da degranulação de elastase e radicais de oxigênio de neutrófilos ^{9, 2}. A IL-1 β também afeta fibroblastos, ativando a produção de collagenases e PGE₂, e aumenta a atividade osteoclástica ^{13, 2}.

O primeiro estudo que observou a presença de IL – 1 β no fluido gengival foi realizado por Masada e colaboradores, ⁴⁴neste estudo, foram coletadas 79 amostras de fluido gengival de 15 pacientes com periodontite severa. A IL – 1 β esteve presente em 87% dos sítios enquanto que a IL-1 α em 56% dos sítios. Embora a IL – 1 β tenha sido mais frequente em sítios doentes, a concentração de IL-1 α no fluido gengival era mais elevada que a concentração de IL – 1 β .

A IL – 1 β pode ser detectada no fluido gengival na maioria das bolsas periodontais em análises realizadas em amostras de fluido gengival em 58 sítios de 35 pacientes com periodontite de adulto. Não houve correlação significativa entre a concentração da IL – 1 β no fluido e as medições clínicas de profundidade de bolsa à sondagem, índices de placa, sangramento à sondagem e aspectos clínicos gengivais ⁷⁷.

A concentração de IL – 1 β foi analisada no fluido gengival dos participantes de um estudo com o modelo de gengivite experimental. O ensaio bioquímico utilizado foi para avaliar a atividade da IL – 1 β . Os resultados mostraram um aumento na concentração de IL – 1 β do dia 0 ao dia 7. Os valores tiveram seu pico com 1 semana, e após este período a concentração teve um ligeiro declínio ³⁶.

A presença de IL – 1 β no fluido gengival de pacientes com periodontite foi observada e os seus níveis correlacionados com os parâmetros clínicos de avaliação da doença periodontal. Não foram observados correlações estatisticamente significantes entre a concentração da IL – 1 β no fluido gengival e os parâmetros clínicos de doença periodontal ⁷⁸.

Os níveis de IL – 1 β no fluido gengival antes e após o tratamento cirúrgico e não cirúrgico da doença periodontal foram analisados. Os autores não observaram diferenças significativas entre os níveis de IL – 1 β no fluido de bolsas rasas e profundas em pacientes com periodontite. Os níveis de IL – 1 β eram mais elevados após o tratamento cirúrgico de bolsas profundas, sugerindo que a cicatrização cirúrgica mantém uma produção prolongada de IL – 1 β resultante do extenso trauma ⁶³.

A concentração de IL – 1 β no fluido gengival entre um grupo de indivíduos com saúde gengival e um outro grupo com periodontite foi comparada. A IL – 1 β estava presente em todos os sítios coletados, doentes e saudáveis. No entanto, foram observados níveis mais elevados de IL – 1 β no fluido gengival dos pacientes com periodontite. Foi observado correlação entre a concentração de IL – 1 β e sangramento à sondagem, e fraca correlação com profundidade de bolsa e perda de inserção ⁶¹. Hou e colaboradores²⁹ também não encontraram correlação dos parâmetros clínicos e as concentrações de IL – 1 β no fluido gengival.

No primeiro estudo longitudinal em 11 pacientes com periodontite refratária, correlacionando os níveis de IL – 1 β no fluido gengival e perda de inserção, as coletas de amostra foram realizadas em 2 sítios com profundidade maior do que 6mm em cada indivíduo. Após 3 meses, 8 dos 20 sítios analisados apresentaram perda de inserção maior do que 2,6mm. Estes 8 sítios, considerados ativos, apresentaram níveis de IL – 1 β no fluido gengival mais elevados do que os 12 sítios que não apresentaram progressão de doença. Foi observado correlação positiva entre a reabsorção óssea alveolar determinada por radiografias de subtração e os níveis de IL – 1 β . ⁴¹

A quantidade total de IL – 1 β no fluido gengival foi correlacionada com o grau de inflamação e destruição periodontal dos tecidos. Foram coletadas amostras de fluidos gengivais de sítios com saúde gengival (sem perda óssea e saúde clínica) e de sítios com doença periodontal dentro de um mesmo indivíduo. Os autores observaram que a quantidade total de IL – 1 β no fluido gengival reflete um maior grau de inflamação e destruição tecidual. Entretanto, quando a análise foi realizada determinando a concentração de IL – 1 β no fluido gengival esta correlação com os dados clínicos não foi evidente ⁴².

Alexander e colaboradores⁶ monitoraram os níveis de IL – 1 β no fluido gengival de 18 pacientes com periodontite do adulto. As amostras foram coletadas: (1) no exame inicial, (2) 4 semanas após a terapia básica, (3) 3 meses após a terapia cirúrgica, e (4) 7-9 meses depois da cirurgia, na visita de manutenção. Durante estes períodos, foram também analisados os parâmetros clínicos de profundidade de bolsa à sondagem, níveis de inserção, sangramento à sondagem. Os resultados mostraram uma melhora significativa em todos os parâmetros clínicos. A redução da concentração de IL – 1 β no fluido gengival foi significativa apenas no período de manutenção.

Pacientes com periodontite severa parecem apresentar uma quantidade mais elevada de IL-1 β , IL-1 α e índice de atividade de IL-1 (IL-1/IL-1ra). Isto foi sugerido por Ishihara e colaboradores³¹, quando analisaram o fluido e tecidos gengivais para determinar a associação entre as 3 moléculas de IL-1 (IL-1 β , IL-1 α e IL-1ra). Foram coletadas 75 amostras de fluido gengival de 2 pacientes saudáveis e de 7 pacientes com periodontite. Os sítios foram classificados em saudáveis, com periodontite leve, moderada avançada de acordo com a perda óssea detectada por radiografias. A hipótese de que a IL-1 β é uma característica mais do indivíduo e menos do resultado clínico do sítio foi suportada por Figueredo e colaboradores¹⁸. Neste estudo demonstrou-se que a concentração de IL-1 β no fluido gengival é maior em pacientes com periodontite, mesmo em bolsas rasas quando comparados com bolsas rasas de pacientes que possuem apenas gengivite. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na concentração de IL-1 β entre bolsas rasas e profundas no mesmo paciente.

As concentrações de IL-1 β e IL-1ra foram avaliadas no fluido gengival em pacientes saudáveis e em pacientes com sítios de periodontite e avaliaram também a relação entre IL-1 β e IL-1ra no fluido gengival. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a concentração de IL-1 β

nos sítios saudáveis e no grupo controle. A média de concentração de IL-1 β foi maior nos sítios com periodontite e sangramento, intermediária nos sítios com periodontite sem sangramento e menor nos sítios saudáveis. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a concentração de IL-1 α em sítios saudáveis dos pacientes com periodontite e os sítios saudáveis do grupo controle⁶².

Engerbretson e colaboradores¹⁶ relataram que em relação a severidade da doença, os parâmetros clínicos tais como profundidade de bolsa e perda de inserção no baseline foram significativamente associados ao total de IL-1 β e a sua concentração no fluido gengival. Após 2 semanas ao tratamento, os níveis de IL-1 β no fluido foram reduzidos em todos os pacientes. Esta redução foi mais pronunciada nos pacientes com doença mais severa. Em 24 semanas, a IL-1 β continuou a diminuir nos pacientes com menor severidade, enquanto que a atividade da citocina em indivíduos com maior severidade aumentou e se aproximou dos níveis do baseline.

Faizuddin e colaboradores¹⁷ verificaram os níveis de IL-1 β no fluido gengival de pacientes saudáveis (grupo I), pacientes com apenas gengivite (grupo 2) e pacientes com periodontite (grupo 3). Foram coletadas 60 amostras de fluido gengival de 1 sítio de cada paciente. No grupo I não foi

detectada a presença de IL-1 β em 8 dos 20 pacientes e nos outros a concentração variou entre 9 e 18pg/ml. No grupo II a concentração variou entre 20 e 132 pg/ml e no grupo III entre 102 e 890pg/ml. Houve diferença estatisticamente significante entre os 3 grupos ($p < 0,0001$)

Os níveis de IL-1 β parecem que podem ser detectados no fluido gengival após 3 dias de acúmulo de placa, antes de qualquer sinal clínico de inflamação ⁷⁹.

Estudos experimentais em animais mostram que a IL-1 β está fortemente envolvida nos mecanismos de destruição periodontal uma vez que sua aplicação acelera a inflamação e a perda óssea alveolar em ratos, e seu bloqueio reduz significativamente a destruição tecidual na periodontite experimental ^{39, 12}. Vários tipos celulares dos tecidos periodontais expressam IL-1 β , como monócitos/macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais e células B ³². Segundo Lo e colaboradores ⁴³, a principal fonte de IL-1 β nos tecidos periodontais seria macrófagos e neutrófilos. Diversos estudos mostram níveis elevados de IL-1 β no fluido gengival de sítios com periodontite comparados a sítios saudáveis ^{31, 18, 30}. Sítios considerados ativos em um estudo longitudinal apresentaram significativamente maior quantidade de IL-1 no fluido gengival que sítios inativos²⁰. Quando a IL-1 β é analisada no soro ou plasma de pacientes periodontais, alguns estudos observaram níveis baixos ou indetectáveis ^{4, 47}, e outros observaram uma tendência de níveis plasmáticos de IL-1 β mais elevados em pacientes com periodontite do que controles¹⁹.

3- OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos da presente tese foram:

- I- Comparar as condições clínicas periodontais e os níveis de IL-1 β no fluido gengival entre pacientes adolescentes com LES e pacientes saudáveis;
- II- Comparar os mesmos parâmetros entre pacientes em atividade e sem atividade de LES.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Tipo de estudo

Este é um estudo do tipo observacional transversal descritivo.

4.2 - Amostra

4.2.1 - Definição da exposição

A exposição foi definida como a presença de lupus eritematoso sistêmico (LES). O LES foi diagnosticado por um único médico pediatra reumatologista . O quadro clínico do LES é bastante variado e pode ser semelhante, em alguns aspectos, a outras enfermidades. O Colégio Americano de Reumatologia elaborou uma lista de onze critérios diagnósticos, o paciente é considerado com LES quando possui quatro destes critérios positivos (Tabela II).

Tabela II. Relação dos 11 critérios para diagnóstico do LES (Colégio Americano de Reumatologia)⁷²

1. Eritema malar
2. Lesão cutânea discóide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras Orais
5. Artrite
6. Serosite: pleuris ou pericardite
7. Alteração renal: proteinúria > 0,5g/d (3+) ou cilindros celulares
8. Alteração neurológica: convulsões ou psicose
9. Citopenia: anemia hemolítica ou leucopenia (< 4000/mm ³) ou linfopenia (< 1500/mm ³) ou trombocitopenia (< 100000/mm ³), em duas ou mais ocasiões
10. Testes sorológicos: presença de anticorpo antiDNA ou anti-Sm ou VDRL falso-positivo ou nível sérico anormal de anticorpo anticardiolipina (IgG ou IgM) ou anticoagulante lúpico
11. Anticorpos antinucleares

4.2.2 - Seleção dos participantes: grupo teste

O grupo teste foi constituído por 17 adolescentes, com idade média de 15,6 ($\pm 2,7$) anos, 88% do sexo feminino e 12% do sexo masculino, com diagnóstico de LES em atendimento na clínica de Reumatologia Pediátrica do Núcleo de Estudos sobre a Saúde do Adolescente (NESA), UERJ, Rio de Janeiro, Brasil. Foram selecionados indivíduos atendidos consecutivamente durante o período de setembro de 2004 a junho de 2005. Indivíduos que apresentassem qualquer outra condição sistêmica, além do LES, como, por exemplo, diabetes, não foram incluídos.

4.2.3 - Seleção dos participantes: grupo controle

Foram selecionados como grupo controle 14 adolescentes, com idade média de 16,57 anos ($\pm 1,5$), 35,7% do sexo feminino e 64,3% do sexo masculino, atendidos consecutivamente no setor de Clínica Médica do NESA, UERJ, durante o mesmo período que o grupo teste. Para tal, o médico pediatra responsável por estes adolescentes deveria assegurar que eles apresentavam-se saudáveis sistemicamente, não apresentando infecções clinicamente detectáveis nos últimos seis meses, doenças inflamatórias e sem estar fazendo uso de nenhuma medicação.

4.3 - Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, Brasil. Todos os participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e método do estudo, e ambas as partes consentiram em participar por escrito.

4.4- Avaliação do paciente

As avaliações foram realizadas no ambulatório de reumatologia do NESA-UERJ e na Faculdade de Odontologia da UERJ (FO-UERJ). Todos os

participantes eram encaminhados inicialmente à FO-UERJ, onde recebiam um questionário com perguntas sobre sua capacidade física e mental, além de sua saúde em geral. Após o questionário, era realizado o exame periodontal dos adolescentes por um examinador treinado e calibrado que estava cego para as condições reumatológicas dos participantes. Ao final do exame periodontal, o examinador lia o questionário do adolescente, e, desta forma, era informado sobre a presença ou não da LES. Caso o paciente fosse portador de LES, era encaminhado ao setor de reumatologia para que fosse realizada sua avaliação reumatológica. Os indivíduos saudáveis eram dirigidos à clínica médica para confirmar os dados clínicos.

4.5 – Avaliação reumatológica

A avaliação reumatológica foi realizada por um único médico reumatologista, que diagnosticou através de exames clínicos e laboratoriais o LES e a atividade da doença.

4.6 - Avaliação periodontal

Foram realizados os seguintes exames clínicos periodontais, em seis sítios de cada dente, excetuando-se terceiros molares e dentes em erupção, com sonda periodontal tipo Williams de pressão controlada de 0,2 N (DB764R, Aesculap AG & Co., Tuttlingen, Alemanha):

- Índice de placa visível (IPV): presença ou ausência de placa visível (AINAMO & BAY, 1975)³.
- Índice de sangramento gengival (ISG): presença ou ausência de sangramento da margem gengival (AINAMO & BAY, 1975)³.

- **Profundidade de sondagem (PS): distância entre a margem gengival e a porção mais apical sondável, em mm.**
- **Perda de inserção clínica (PIC): distância entre a junção cimento esmalte e a porção mais apical sondável, em mm.**

O examinador foi previamente calibrado para realização dos registros de PS e PIC e desconhecia as condições reumatológicas dos participantes. O indivíduo apresentando PIC proximal de 2 mm ou mais, em um ou mais sítios, detectada através de sondagem, foi considerado como portador de perda de inserção clínica periodontal³³. A PS foi considerada apenas quando o sítio apresentava profundidade maior ou igual a 4mm.

4.7 - Amostras de fluido gengival

Após a avaliação clínica periodontal, o FG foi coletado de 4 a 6 sítios em dentes distintos e apresentando as maiores profundidades de sondagem, em cada paciente. Após isolamento relativo, o FG foi coletado através do método de lavagem intracrevicular, modificado de SALONEN & PAUNIO⁶⁴, com solução salina fosfato-tamponada (PBS) e aspiração contínua. Amostras com presença de sangue foram descartadas. As amostras de cada indivíduo foram agrupadas no mesmo frasco tipo *ependorf*, diluídas em PBS até 1 ml e centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi removido e congelado a – 70⁰C em frascos tipo *ependorf* para posterior análise. As amostras foram enviadas para análise no laboratório de imunologia do departamento de periodontia do Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia.

4.8 - Químicos e Reagentes

Os químicos e reagentes descritos nesta secção foram utilizados para as análise de IL-1 β no FG e do VHS no sangue. As amostras e os padrões foram diluídos em PBS, pH 7,4. Solução tampão de carbonato bicarbonato (Na HCO₃ NaOH) 50 mmol/l, pH 9,6, foi usada como solução tampão de recobrimento.

Ensaio de IL-1 β

A IL-1 β no FG foi mensurada como descrito por FIGUEREDO et al. (1999)¹⁸. Resumidamente, um anticorpo monoclonal para IL-1 β diluído 125 vezes em solução tampão carbonato foi adicionado em placas de microtitulação e incubados durante a noite a +4^oC (MAB 601, R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA). As placas foram lavadas uma vez e bloqueadas com albumina sérica humana (HSA) 1% por uma hora em temperatura ambiente. Após nova lavagem, uma curva padrão (2 pg/ml a 200 pg/ml) e 100 microlitros das amostras não diluídas foram adicionadas às placas. Estas foram incubadas a +37^oC sob agitação por 45 minutos e, após, lavadas 4 vezes. O anticorpo de detecção (BAF 201, R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA), um anticorpo policlonal biotinilado de cabra diluído 250 vezes, foi incubado como descrito anteriormente. Após 4 lavagens, estreptavidina HRP-conjugada foi diluída 200 vezes em PBS + HSA 0,1%, adicionada às placas e incubados por 15 minutos de maneira semelhante ao anticorpo monoclonal para IL-1 β . As placas foram novamente lavadas e o substrato não diluído adicionado (HRP-TMB, Sigma, St Louis, MO, EIA). A reação foi parada com H₂SO₄ 1M após 15 minutos, e foi realizada leitura em um espectrofotômetro a 450 nm (Millenia Kinetic Analyser, Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA, EUA).

VHS

A velocidade de hemossedimentação (VHS), em mm/h, foi avaliada. A VHS foi determinada pelo método de Westergreen na primeira hora.

4.9- Análise Estatística:

O indivíduo foi considerado a unidade de análise e o nível de significância foi estabelecido em 5%. Os dados foram expressos como medianas e percentis 25 e 75 ou como médias e desvios- padrão. O teste de Mann- Whitney foi utilizado para testar a diferença entre os dois grupos, LES e controle, bem como na comparação entre ativos e inativos, para todas as variáveis analisadas. As análises foram realizadas no programa estatístico *SPSS 8.0*.

5- RESULTADOS

5.1 LES X CONTROLE

5.1.1 Achados clínicos periodontais:

Entre as condições clínicas periodontais avaliadas a profundidade de sondagem (PS) apresentou diferença significativa entre os grupos teste e controle. A porcentagem de sítos com $PS \geq 4\text{mm}$, foi significativamente maior no grupo controle ($p < 0,0001$). As porcentagens por indivíduo de faces com placa visível (IPV) e sangramento gengival (ISG), no grupo LES e no controle, não apresentaram nenhuma diferença significativa. Não houve diferença significativa na avaliação de perda de inserção (PIC) proximal $\geq 2\text{mm}$ entre os grupos (Quadro I). As idades dos pacientes também não apresentaram diferenças significante entre os grupos.

Quadro I. Medianas e percentis (25% e 75%) do percentual por indivíduo de faces com placa visível (IPV), sangramento marginal (ISG), dos sítos com $PS \geq 4$, dos sítos proximais com $PIC \geq 2$ e das idades nos grupos LES e controles.

	LES	Controles	P
	n=17	n=14	
PS	0 (0- 0,29)	2,74 (0,89-9,06)	$P < 0,0001$

PIC	0 (0- 0)	0 (0-0,16)	NS
IPV	32,10(23,20 – 57,10)	32,93 (15,84 -44,98)	NS
ISG	28,50 (23,15- 48,20)	39,99 (27,67-44,85)	NS
IDADE	16 (14-18)	16 (15-18)	NS

5.1.2 Il-1 β no fluido e VHS:

Os níveis de Il-1 β no fluido gengival foram significativamente maiores no grupo controle (p= 0,035). O inverso ocorreu com os valores da VHS, que foram significativamente maiores (p=0,013) no grupo de pacientes com LES (Quadro II).

Quadro II. Mediana e percentis (25% e 75%) dos níveis de IL-1 β (pg) no FG e da VHS (mm/h) no soro.

	LES n=17	Controles n=14	P
IL-1 β	17,54 (7,55- 30,08)	27,89 (18,34-48,08)	P=0,035
VHS	25,00 (13,50-35,00)	7 (2-20)	P=0,013

5.2 ATIVOS X INATIVOS

Os pacientes foram divididos em ativos e inativos de acordo com o valor do VHS superior a 20 mm/h. Não foram encontradas diferenças significantes , entre os grupos, para as variáveis clínicas periodontais. As idades também não apresentaram difença entre os grupos. (Quadro III)

Quadro III. Medianas e percentis (25% e 75%) do percentual por indivíduo de faces com placa visível (IPV), sangramento marginal (ISG), sítios com $PS \geq 4$, sítios proximais com $PIC \geq 2$ e idade nos grupos com atividade e sem atividade de LES.

LES	Ativos n=10	Inativos n=7	P
PS	0 (0-0,14)	0 (0- 1,10)	NS
PIC	0 (0- 0)	0 (0 – 0)	NS
IPV	28,95 (23,20-55,75)	32,10 (18,7 – 60,7)	NS
ISG	28,5 (24,35 –42,8)	39,20 (17,8- 48,2)	NS
IDADE	14,5 (13,75- 19,25)	16 (16-18)	NS

Os dados sobre os níveis de IL-1 β entre os pacientes com LES em atividade e sem atividade demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos ativo e inativo. Como o valor do VHS determinava ausência ou não de atividade de LES, este apresentou diferença significativa maior para o grupo com atividade.). (Quadro IV)

Quadro IV. Mediana e percentis dos níveis de IL-1 β (pg) no FG e da VHS (mm/h) no soro dos grupos com atividade e sem atividade de LES, e do controle.

	Ativos n=10	p1	p2	Controle n =14	p3	Inativos n=7
IL – 1 β	18,21	NS	0,05	27,89	NS	8,63

	(9,17- 30,01)			(18,34-48,08)		(5,12 –33,45)
VHS	30,00	≤ 0.001	≤ 0.001	7	NS	11
	(25,75-47,25)			(2-20)		(3 – 18)

p1: diferença significativa entre ativos e inativos. *p2* diferença significativa entre ativos e controle. *p3* : diferença entre inativos e controle. NS: não significante

5.3 ATIVOS X CONTROLE

Foi encontrada diferença significativa quando comparamos as porcentagens de sítios com $PS \geq 4mm$ entre o grupo de paciente com atividade de LES e o controle ($p=0,02$). Nos outros parâmetros clínicos periodontais não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos. Os níveis IL-1 β , foram significativamente maiores no grupo controle do que no de ativos ($p=0,05$). Quanto a VHS, o grupo com atividade apresentou maiores níveis no soro ($p \leq 0,001$). (Quadro IV)

5.4 INATIVOS X CONTROLE

O grupo de paciente controle apresentou porcentagem significativamente maior de sítios com $PS \geq 4mm$ do que o grupo com LES ($p=0,01$). Nos outros parâmetros clínicos periodontais não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos.

Quando comparamos os níveis de IL-1 β e a VHS entre os pacientes inativos e os controles, não encontramos diferenças significantes entre os grupos (Quadro IV).

6. DISCUSSÃO

Neste trabalho os níveis de IL-1 β e a porcentagem de sítios com profundidade de sondagem \geq 4mm foram maiores significativamente no grupo controle do que no grupo de pacientes com LES. Até a presente data, os resultados sobre os níveis de IL-1 β não puderam ser comparados com nenhum outro trabalho realizado em paciente com LES. As manifestações clínicas mais frequentes do LES são a artralgia e/ou artrite. O acometimento articular e tendíneo pode levar a deformidades articulares idênticas às observadas na artrite reumatóide⁵⁸. Quando os sinais da artrite ocorrem em crianças e adolescentes antes dos 16 anos de idade, sem causa conhecida, persistem por no mínimo 6 semanas e outros processos patológicos são descartados do diagnóstico, ela é denominada de artrite idiopática juvenil (AIJ)⁶⁰. Miranda e colaboradores⁴⁹, encontraram uma tendência a um maior nível de IL-1 β no fluido gengival em pacientes com AIJ, o que difere deste presente trabalho, onde os níveis de IL-1 β no fluido gengival foram significativamente maiores no grupo controle (p=0,03). Uma possível justificativa para os

resultados divergentes, seria que a AIJ como manifestação clínica do LES pode apresentar-se imunologicamente diferente da AIJ como doença primária.

Com relação aos dados clínicos periodontais, o grupo controle apresentou PS ≥ 4 mm significativamente maior do que o grupo teste ($p < 0,001$). Nos outros parâmetros (PIC, IPVe ISG) não foram encontradas diferenças significantes. Este resultado está de acordo com Mutlu e colaboradores⁵¹, onde também foram encontrados sítios com maiores profundidades de sondagem no grupo controle e não encontraram diferenças nos outros parâmetros clínicos. Em oposição aos nossos achados está o trabalho de Novo e colaboradores⁵⁵ que encontraram mais casos de periodontite em pacientes com LES, 60% dos 30 pacientes com LES tinham perda de inserção, entretanto, nos nossos resultados, não foi encontrada diferença signicante para perda de inserção entre os grupos. A literatura não apresenta dados em pacientes jovens. Mutlu⁵¹ e Novo⁵⁵, avaliaram as condições periodontais em pacientes adultos com LES.

Quando comparamos dentro do grupo de pacientes com LES os níveis de IL-1 β entre os pacientes ativos e inativos, não encontramos diferença significante apesar do grupo de ativos possuir quase que o dobro do nível desta citocina no fluido. Já na comparação entre ativos e controle, houve um maior nível de IL-1 β no grupo controle. Uma possível justificativa para

menores níveis de IL-1 β no fluido gengival e menores porcentagens de sítios com profundidade de sondagem \geq 4mm pode ser o uso de determinados medicamentos, como por exemplo corticosteróides, pelos pacientes portadores de LES. Os pacientes com LES utilizam vários tipos de medicamentos, dependendo do tipo de manifestação clínica da doença. Alguns destes medicamentos podem suprimir a função de macrófagos e modular a produção de IL-1 β . Essa possível justificativa pode ser reforçada pelos resultados da comparação entre o grupo em atividade de LES e o controle. A hipótese de uma possível relação entre as doenças LES e periodontite e a interferência de determinados medicamentos nesta relação necessita ser averiguada através de trabalhos longitudinais.

7. CONCLUSÕES

Dentro das limitações deste experimento podemos concluir que:

- I- Os níveis de IL-1 β foram significativamente maiores no grupo controle do que o grupo com LES. A porcentagem de sítios com profundidade de sondagem \geq 4mm também foram significativamente maiores no grupo controle.
- II- Os níveis de IL-1 β , apesar de não apresentarem diferença significativa entre os grupos em relação a atividade de LES, apresentaram a mediana quase 2 vezes maior no fluido gengival de pacientes em atividade. Em relação as condições clínicas periodontais, não foram encontrada diferenças significantes.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. *Imunologia celular e molecular*, 2^a Ed., Revinter, Rio de Janeiro, 1998.
2. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000.
3. AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, v.25, n.4, p.229-35, dez. 1975.
4. ALBANDAR, J. M. et al. Associations of serum concentrations of IgG, IgA, IgM and interleukin-1beta with early-onset periodontitis classification and race. *J Clin Periodontol*, v.29, n.5, p.421-6, maio. 2002.
5. ALEXANDER, M.B.; DAMOULIS, P.D. T he role of citokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*, p. 39-53,1994.
6. ALEXANDER, M.B.; MARTIN, J.C.;KING, P.J. et al. Interleukin-1 β , Prostaglandin E2 and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patient undergoing periodontal therapy. *J Periodontol*, v.67, p.755-762,1996.

7. BENSELER, S.M. et al. Systemic lupus erythematosus. In: LAXER, R.M. Pediatric Rheumatology. EUA: The clinics.com, 2005. Cap 52, p. 443-467.
8. BEVILACQUA, M.P.; PODER, J.S.; WHEELER, M.E. et al. Interleukin-1 activation of vascular endothelium: Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. *Am J Path*, v.121, p. 394-403.1985
9. BRANDOLINI, L.; SERGI, R.; CASELLI, G. et al. Interleukin- 1 β primes interleukin – 8 stimulated chemotaxis and elastase release in human neutrophils via its type I receptor. *Eur Cyto Netw*, n8, p. 173-178,1997.
10. COSTALLAT, L.T.D.; COIMBRA, A.M.V. Lupus eritematoso sist6mico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes, em um Hospital Universitário (1973/1992). *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.35, n.1, p.23, jan.1995
11. [CRAANDIJK, J.; VAN KRUGTEN, M.V.; VERWEIJ, C.L.; VAN DER VELDEN, U.; LOOS, B.G.](#) Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, v.29, n.1, p. 28-34, Jan.2002.
12. DELIMA, A. J. et al. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis*, v.186, n.4, p.511-6, Aug 15. 2002.
13. DINARELLO, C. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, v.87, p.2095-2147,1996.
14. DINARELLO, C. Biology of interleukin-1. *FASEB Journal*, v.2, p.108-115,1988.
15. [EBERSOLE, J.L.; CAPPELLI, D.; HOLT, S.C.](#) Periodontal diseases: to protect or not to protect is the question? *Acta Odontol Scand*, v.59, n.3, p.161-6,jun.2001.
16. ENGBRETSON, S.P.; GRBIC, J.T.; SINGER, R.; LAMSTER, I.B. GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, v.29, p.48-53, 2002.
17. FAIZUDDIN, M; BHARATHI, SH; ROHINI, NV. Estimation of interleukin- 1 β levels inthe gingival crevicular fluid in helth and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontol Res*, v.38, p.111-114, 2003.
18. FIGUEREDO, C. M. et al. Increased interleukin-1b concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic trait of periodontitis. *J Periodontol*, v.70, n.12, p.1457-63, dez. 1999.
19. FIGUEREDO, C. M. et al. Expression of intracellular elastase activity in peripheral neutrophils from patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, v.27, n.8, p.572-7, ago. 2000.

20. GAMONAL, J. et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol*, v.71, n.10, p.1535-45, Oct. 2000.
21. GOLBUS, J.; SALATA, M.; GREENWOOD, J. et al. Increased immunoglobulin response to γ -interferon by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*, v.46, p.129-40.1988.
22. GONZALES, T.S.; COLEMAN, G.C. Periodontal manifestation of collagen vascular disorders. *Periodontology 2000*, v. 21, p.94-105, 1999.
23. GORONZY, J.J.; ZETTL, A.; WEYAND, C.M. T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis. *Int. Rev. Immunol*, v. 17, p. 339-363, 1999.
24. [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*, v.73,n.2, p.231-47, fev,2002.
25. GUSTAFSSON, A. ; ASMAN, B.; BERGSTROM, K. Priming response to inflammatory mediators in hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontitis. *Oral Dis*, v.3.n.3, p.167-71, set,1997.
26. HAHN, B.H. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris EJ Jr, Shaun R, Sledge CB, eds, *Textbook of rheumatology*. 5.^o ed, v 2, Philadelphia, 1997: 1015-1027.
27. HONIG, J.; RORDORF-ADAM, C.; SIGMUND, C. et al. Increased interleukin-1 β concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res*, v.24, p. 362-367.1989.
28. HOSCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 4: 83-85.
29. HOU, L-T; LIU, C-M; ROSSOMANDO, E.F. Crevicular interleukin-1 β in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, v.22, p.162-67,1995.
30. HOU, L.T. et al. Interleukin-1 β , clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsed gingival tissues from periodontitis patients. *J Periodontal Res*, v.38, n.3, p.247-54, jun. 2003.
31. ISHIHARA, Y. et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodont Res*, v.32, p.524-29,1997.

32. JANDINSKI, J. J. et al. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. *J Periodontol*, v.62, n.1, p.36-43, jan. 1991.
33. JENKINS, W. M.; PAPAPANOU, P. N. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontol 2000*, v.26, p.16-32. 2001.
34. JONSSON, R. et al. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus. A clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol*, v.11, p.38-42, 1984.
35. [KINANE, D.F.](#); [LAPPIN, D.F.](#) Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand*, v.59, n. 3, p.154-60, jun.2001.
36. KINANE, D.F.; WINSTANLEY, F.P.; ADONOGIANAKI, E.; MOUGHAL, N.A. Bioassay of interleukin-1 (IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Arch Oral Biol*, v.37, p.153-56,1992.
37. KJELDSSEN, M. Marginal periodontitis and cytokines: A review of the literature. *J Periodontol*, v.64, p.1013-1022.1993.
38. KOBAYASKI, T. Risk of Peridontitis in Systemic Lupus Erythematosus is Associated with Fc Receptor Polymorphisms. *J Periodontol*, v. 74, p.378-384, 2003.
39. KOIDE, M. et al. In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. *J Oral Pathol Med*, v.24, n.9, p.420-34, out. 1995.
40. [KRAKAUER, R.S.](#); [CLOUGH, J.D.](#); [FRANK, S.](#); [SUNDEEN, J.T.](#) Suppressor cell function defect in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*, v.14,n.3,p.327-33,nov. 1979.
41. LEE, H.J.; KANG, I.K.; CHUNG, C.P.; CHOI, S.M. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*, v.22, p.855-90, 1995.
42. LIU, C.M.; HOU, L.T.; WONG, M.W.; ROSSOMANO, E.F. Relationships between clinical parameters, interleukin-1 β and histopathologic findings of gingival tissue in periodontal patients. *Cytokine*, v.8, p.161-67,1996.
43. LO, Y. J. et al. Interleukin 1beta-secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients. *Cytokine*, v.11, n.8, p.626-33, ago. 1999.
44. MASADA, M.P.; PERSSON, R; KENNEY, J.S. et al. Measurement of interleukin - 1 α and - 1 β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res*, v.25, p.156-63,1990.

45. MATSUKI, Y.; YAMAMOTO, T.; HARA, K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)- expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology*, v.76, p. 42-47.1997.
46. McCARTY DJ; MANZI S, MEDSGER Jr TA, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum*, v.38, p.1260-1270, 1995.
47. MENGEL, R.; BACHER, M.; FLORES-DE-JACOBY, L. Interactions between stress, interleukin-1beta, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol*, v.29, n.11, p.1012-22, nov. 2002.
48. [MICHEL, J.; GONZALES, J.R.; WUNDERLICH, D.; DIETE, A.; HERRMANN, J.M.; MEYLE J.](#) Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, v.25, n.5, p.483-88, maio. 2001.
49. MIRANDA, L.A. et al. Increasead interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol*, v. 76, n.1, p. 75-82, jan.2005.
50. MIRANDA, L.A. et al. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*, v.30, n.11, p. 969-74.2003.
51. MUTLU, S.; RICHARDS, A.; MADDISON, P.; SCULLY, C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol*, v. 21,p.158-61, 1993.
52. [NAKAMURA, Z.; ASANO, T.; YANO, K.; OFUJI, T.](#) Reevaluation of suppressor cell function in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*, v.24,n.1,p.72-82,jul.1982.
53. NAKAYA, H.; OATES, T.W.; HOANG, A.M. et al. Effects of interleukin – 1 β on matrix metalloproteinase-3 levels in human periodontal ligament cells. *J Periodontol*, v.68, p.517-523,1997.
54. NOSSENT, H.C. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol*, v.28, p.539-46, 2001.
55. [NOVO, E.; GARCIA-MAC GREGOR, 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*, v.19,n.4, p.369-73, dez. 1997.
56. [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*, v.70, n.2,p.185-88, fev. 1999.

57. OFFENBACHER, S. Periodontal disease: Pathogenesis. *Ann Periodontol*, v.1,p.821-878, 1996.
58. OLIVEIRA,S.K.F. Lupus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, dermatopolimiosite e vasculites da infância. In: MOREIRA C, CARVALHO MAP, *Noções práticas de reumatologia*. v II, Editora Health, Belo Horizonte, 1996: 605-634.
59. PAGE, R.C. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, v.14, p. 216-48, jun.1997.
60. PETTY, R.E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, v.31, n.2, p. 390-2, fev.2004.
61. PRESS, D.S.;MEYLE, J. Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol*, v.65, p. 423-28,1994.
62. RAWLINSON, A; DALATI, MHN; RAHMAN, S; WALSH TF; FAIRCLOUGH, AL. Interleukin- 1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, v.27, p.738-43, 2000.
63. REINHARDT, R.A.; MASADA, M.P.;JOHNSON, G.K. et al. IL-1 in gingival crevicular fluid following closed root planning and papillary flap debriment. *J Clin Periodontol*, v.20, p.514-19,1993^a
64. SALONEN, J. I.; PAUNIO, K. U. An intracrevicular washing method for collection of crevicular contents. *Scand J Dent Res*, v.99, n.5, p.406-12, Oct. 1991.
65. SALVI, G.E.; COLLINS, J.G.; YALDA, B.; ARNOLD, R.R.; LANG, N.P.; OFFENBACHER, S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, v. 24, n.1, p. 8-16, 1997.
66. SCHENKEIN, H.A.; BERRY, C.R.; BURMEISTER, J.A.; BROOKS, C.N.; BARBOUR, S.E.; BEST, A.M.; TEW, J.G. Anti – cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J Dent Res*, v. 82, n.11, p.919- 922.2003.
67. SEYMOUR, G. J.; GEMMEL, E. Cytokines in periodontal disease: where to from here. *Acta Odontol Scand*, v. 59, n.3, p.167-73, Jun. 2001.
68. SIEGEL M; LEE SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, v. 3, p.1-54. 1973.
69. STASHENKO, P.; DEWIRST, F.E.; ROONEY, M.L. et al. Interleukin-1 β is a potentinhibitor of bone formation in vitro. *J Bone e Min Res*, v.2, p.559-65,1987.

70. SZTAJNBOK, F.R.; SERRA, C.R.B.; RODRIGUES, M.C., MENDOZA, E. Doenças reumáticas na adolescência. *J Pediatr* (Rio J), v.77 (supl 2), p.234-S244.2001.
71. [TAKASHIBA, S.; OHYAMA, H.; OYAIZU, K.; KOGOE-KATO, N.; MURAYAMA, Y.](#) HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodontal Res*, v.34, n.7, p.374-8, out. 1999.
72. TAN, EM; FRIES JF, MASI , AT, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, v.25, p.1271-1277, 1982.
73. TATAKIS, DN. Interleukin - 1 β and bone metabolism: A review. *J Periodontol*, v.64, p.416-31, 1993.
74. TSAI, C.C.; HO, Y.P.; CHEN, C.C. Levels of interleukin-1 β and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*, v.66, p.852-859.1995.
75. VAN DER ZEE, E.; EVERTS, V.;BEERTSEN, W. Cytokines modulate routes of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, v.24,p.297-305,1997.
76. WHITE, P.H. Resilience in children with disabilities – transition to adulthood. *J Rheumatol*, v.23, p.960-62, 1996 .
77. WILTON, J.M.A.; BAMPTON, J.L.M.; GRIFFITHS, G.S. et al. Interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A Cross Sectional Study. *J Clin Periodontol*, v.19, p.53-57,1992.
78. WILTON, J.M.A.; BAMPTON, J.L.M.; HURST, T.J. et al. Interleukin - 1 β and IGG subclass concentration in gingival crevicular fluid from patients with adult periodontitis. *Arch Oral Biol*, v.38, p.55-60,1993.
79. ZHANG J.; KASHKET, S.; LINGSTROM, P.. Evidence for the early onset of gingival inflammation following short- term plaque accumulation. *J Clin Periodontol*, v.29,p.1082-1085.2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)