



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA



EDUARDO DE PAULA ISHI

CONDIÇÃO PERIODONTAL EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Mirian Aparecida Onofre

Co-orientadores: Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior

Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo

ARARAQUARA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA



EDUARDO DE PAULA ISHI

**CONDIÇÃO PERIODONTAL EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATÓIDE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", como parte dos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, para obtenção do título de Mestre em Periodontia - Área de Concentração em Periodontia.

*Orientadora: Prof^a Dr^a Mirian Aparecida
Onofre*

Co-orientadores: Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior

Ishi, Eduardo de Paula
Condição periodontal em pacientes com artrite reumatóide /
Eduardo de Paula Ishi. – Araraquara : [s.n.], 2004.
117 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia.

Orientador : Prof. Dr. Mirian Aparecida Onofre.

Co-orientador : Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior.

Prof Dr. Manoel Barros Bertolo.

1. Periodontite – Etiologia 2. Artrite reumatóide I. Título.

DADOS CURRICULARES

Eduardo de Paula Ishi

Nascimento:	30/09/73 – São Paulo – SP
Filiação:	Massao Ishi e Marlene de Paula Ishi
1991-1994	Curso de Graduação em Odontologia Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas
1995-1995	Estagiário do Departamento de Prótese e Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas
1998-1999	Curso de Especialização em Periodontia Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia – FAEPO
2002-2003	Curso de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Concentração Periodontia – Nível de Mestrado – Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Dedico este trabalho à minha família,

que é o meu porto seguro, responsável pela geração e desenvolvimento da minha pessoa. Participaram e contribuíram para todo o processo deste curso de pós-graduação. A meus pais, Massao e Marlene que ao longo destes trinta anos se dedicaram e continuam a se dedicar a mim. Eu vou me prescindir de discorrer a esse respeito pois se trata de algo que sob a ótica da razão e que por meio de palavras, acredito não ser possível expressar de forma satisfatória.

A meus irmãos, Edson e Mariane, que independentemente de ter o mesmo sangue correndo nas veias, são pessoas que estão ao meu lado; por quem tenho muito carinho e respeito e que contribuíram diretamente para a conclusão dos trabalhos desta pós-graduação.

À Profa. Dra. Mirian Aparecida Onofre,

minha orientadora que cumpriu de forma extremamente competente seu papel, por causa da sua experiência na área de docência e pesquisa e porque me enxergou como um ser humano, dotado de características positivas e negativas, que foram trabalhadas para que eu pudesse concluir este curso de pós-graduação. A sua confiança na minha pessoa, demonstrada de forma explícita, contribuiu para que minha autoconfiança se afirmasse e foi um estímulo para o meu trabalho e desenvolvimento. Além disso, foi a amiga com quem eu, inúmeras vezes, desabafei tantos nos momentos bons quanto nos ruins. Pela sua enorme atenção, dedicação e carinho.

Ao Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior,

meu co-orientador, a primeira pessoa que acreditou em mim e que portanto plantou juntamente comigo a semente que gerou este trabalho. Acolheu, apoiou e orientou, dando forças para que eu pudesse buscar esta realização quando não havia absolutamente nada de concreto, somente sonhos.

Ao Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo,

meu co-orientador que depositou sua confiança em mim. Acolheu a idéia deste trabalho, orientou, apoiou e viabilizou a realização da parte experimental nas dependências do hospital das clínicas da UNICAMP.

A todos os voluntários que participaram, tornando possível a realização deste estudo.

Aos professores da Disciplina de Periodontia, **Benedicto Egbert
Correa de Toledo, Ricardo Samih Georges Abi Rached, Élcio Marcantonio**

Júnior, José Eduardo Cezar Sampaio, Rosemary Adriana Chiéríci Marcantonio, Silvana Regina Perez Orrico, Joni Augusto Cirelli e Carlos Rossa Júnior pela dedicação e atenção que tiveram por mim e pelo programa de pós-graduação, o que foi importantíssimo para minha formação e para a qualidade e conceito que este programa possui.

À **Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiéríci Marcantônio**, coordenadora do programa de pós-graduação em Periodontia da FOAr-UNESP, pela sua dedicação que tem contribuição importante para a qualidade e conceito que este programa apresenta.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara por meio da pessoa do seu diretor, **Prof. Dr. Ricardo Abi Rached**, que me proporcionou a formação neste curso de mestrado.

Ao **Prof. Dr. José Sílvio Govone**,

Pela atenção e dedicação no ensino da bioestatística e por orientar a estatística deste trabalho.

À **Dra. Eni Berci Pinho**,

Médica reumatologista, que se disponibilizou a realizar este trabalho com seus pacientes da rede pública de Valinhos-SP e que me apresentou ao Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo. Estes fatos revelam a importância desta pessoa para este trabalho.

Às funcionárias da Disciplina de Periodontia, **Maria do Rosário, Terê, Zezé, Claudia, Verinha e Nice** pela atenção, disponibilidade e carinho.

À **Regina Lúcia**, secretária da Disciplina de Periodontia que me ajudou muito durante o curso. Sua disponibilidade, atenção e carinho foram muito importantes.

Ao **Toninho, Sueli e Telma**, da secretaria do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia pela atenção, disponibilidade e cooperação.

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araraquara, sempre disponíveis em cooperar.

Às funcionárias da seção de pós-graduação de Faculdade de Odontologia de Araraquara pela atenção e disponibilidade em cooperar.

Aos médicos reumatologistas **Zoraida, Eduardo e Fabiana**, alunos de pós-graduação da Disciplina de Reumatologia da FCM-UNICAMP, pelo apoio e coleguismo.

Aos médicos residentes, pela compreensão e paciência quando eu interrompia as consultas para recrutar voluntários para este estudo.

Às funcionárias da Disciplina de Reumatologia, em especial **Elisa e Dirce**, pela atenção, disponibilidade em cooperar e carinho.

Ao ambulatório de Odontologia do HC-UNICAMP, por meio da sua coordenadora, **Dra. Laura D'Ottaviano** por ter disponibilizado suas instalações para o desenvolvimento deste trabalho. Às funcionárias **Cidinha e Natalina** pela atenção e disponibilidade em cooperar.

Ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da UNICAMP, que disponibilizou os prontuários dos pacientes para coleta de dados.

Ao Hemonúcleo da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP e ao **Prof. Dr. Amauri Antiquera Leite**, por viabilizar meu acesso ao hemonúcleo.

Ao meu amigo, **Prof. Dr. José Eduardo Cezar Sampaio**, que desde o meu curso de especialização, se preocupa em exaltar minhas qualidades, característica imprescindível de um professor, que me trouxe alegria, orgulho e estímulo para meu desenvolvimento profissional. Agradeço pela sua amizade e apoio.

À **família Sampaio** pelo acolhimento e carinho com que me tratam.

Aos integrantes da banda ULTRA SOM, **José Eduardo, Henrique, José Roberto e Eduardo Lima** pelos momentos de alegria e glória que me foram proporcionados por estar com vocês em cima do palco fazendo alegria, energia e descontração por meio do nosso som.

À psicóloga **Mary Sylvia Caparroz Vancetto**,

minha terapeuta, que há mais de oito anos vem me ajudando enxergar o que se passa dentro de mim e ao meu redor. Isto me permitiu realizar um trabalho importantíssimo que é o de procurar mudar o que eu não gosto em mim, me aproximando cada vez mais do ser que eu gostaria de ser. A contribuição desta pessoa é imensa pois ela se dá no centro de tudo e por isso, se reflete em todos os aspectos da minha vida.

À **Silvana Minucci**, pela importante ajuda na condução dos meus compromissos fora do meio acadêmico.

Ao meu amigo Cirurgião-Dentista **Marcelo Fernandes Pereira**,
que a despeito de não poder contar se quer com minha companhia, cooperou com
minhas atividades durante estes dois anos de pós-graduação.

Ao pessoal do agito **Ana Emília Farias Pontes, Beatriz Maria
Valério Lopes, Fernando Salimon Ribeiro e Ricardo Vieira Garcia** pelos
momentos de alegria e loucura que passamos juntos.

À **Juliana Rico Pires**, pelo companheirismo e apoio durante esses
dois anos.

Aos meus colegas **Ana Emília Farias Pontes, Andréa Abi
Rached, Andréa Márcia Marcaccini, Aurora Esmeralda T. Martinez, Beatriz
Maria Valério Lopes, Carla Raquel Fontana, Carlos Augusto Nassar, Celso
Eduardo Sakakura, Cliciane Portela Souza, Cristiane Aparecida Oliveira,
Daniela Gonçalves, Daniela Corrêa Grisi, Elizangela Partata Zuza, Emilio
Barbosa e Silva, Fernanda Bello, Fernando Salimon Ribeiro, Jamil Awad Shibli,
Jorge Noriega, José Marcos Alves Fernandes, Joseane Maria Dias Bosco,
Juliana A. N. de Moraes, Juliana Rico Pires, Karina Gonzales Silverio, Letícia
Helena Theodoro, Luiz Henrique Carvalho Batista, Marilia Compagnoni
Martins, Marinella Holzhausen, Patrícia O. Nassar, Ricardo Vieira Garcia,
Roberto A. Andrade Acevedo, Rodrigo Otavio Cito César Rego, Rogério
Margonar, Sabrina Carvalho Gomes, Teresinha Costa de Santana, Vagner
Samy Lemo, Vanessa Camila da Silva, Mauricio Ribeiro Costa, Rafaela Mello,
Daniela Zandim** pela convivência, companheirismo e amizade.

Às Cirurgiãs-Dentista **Kamila de Campos Godoy Cristino** e
Darlana Santos Pereira Prevedel pela colaboração e apoio.

Aos alunos de graduação da Faculdade de Odontologia de
Araraquara pelo carinho com que sempre me trataram.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, que proporcionou minha
formação profissional. Mais do que fonte de conhecimento, me mostrou o caminho da
excelência.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Este curso de pós-graduação foi algo de extrema importância na minha vida. Proporcionou-me crescimento intelectual e principalmente, a possibilidade de transpor os meus limites e de descobrir coisas que eu não sabia ser capaz de fazer. Neste momento, sob a perspectiva de todas as minhas características (as que considero boas e as que considero ruins), não consigo imaginar o que poderia pagar pela sensação de sentir que consegui, com a ajuda das pessoas que me cercam, me desenvolver e atingir meus objetivos.

Segundo uma perspectiva existencialista, todos os seres humanos necessitam de reconhecimento por outros indivíduos, pois é por meio deste reconhecimento que percebemos a razão da nossa existência, nossa importância e relevância dentro do “grande plano das coisas”.

Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior – Capítulo de Medicina Periodontal do livro da SOBRAPE de 2003.

Sumário

1. Introdução	13
2. Revisão da literatura	18
1.1 Periodontite	18
2.2 Artrite Reumatóide	21
3.3 Mecanismos biológicos da associação	24
3. Proposição	34
4. Pacientes e método	35
5. Resultado	43
6. Discussão	55
7. Conclusão	68
8. Referências	69
9. Resumo	90
10. Abstract	92
11. Apêndices	94
12. Anexos	98

Introdução

A periodontite é uma doença infecciosa que leva à destruição dos tecidos de inserção dental: cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. O fator etiológico primário é a placa bacteriana. Porém, muitas vezes não se explica a variabilidade interindividual na severidade e extensão da doença considerando somente o fator infeccioso. Por isso, atualmente investiga-se a interação da placa bacteriana com o organismo do hospedeiro, mais especificamente, com o seu sistema imunológico. Hipóteses são levantadas e sugerem que tanto a deficiência na resposta do sistema imunológico quanto um perfil de resposta inflamatória exacerbado podem interferir na patogênese da periodontite e influenciar negativamente o seu curso clínico. Desta forma, o diabetes mellitus, a deficiência de adesão leucocitária, a neutropenia, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), caracterizadas pela deficiência da resposta de defesa do hospedeiro, ou um padrão de resposta inflamatória, que leva à produção de maiores quantidades de citocinas como a interleucina-1 (IL-1), a prostaglandina E2 (PGE2) e o fator de necrose tumoral (TNF), podem estar envolvidos com um processo de destruição periodontal mais rápido e severo.

Outro aspecto estudado é o da possível influência da periodontite em outros sistemas do organismo. Para Williams e Offenbacher¹³¹ (2000), existe forte associação entre as doenças periodontais e as sistêmicas, implicando num relacionamento bidirecional no qual as doenças periodontais podem influenciar negativamente na saúde

geral de um indivíduo, assim como diversas patologias gerais podem afetar o início, o curso e a progressão das doenças periodontais.

Trabalhos recentes sugerem a possível associação entre a doença periodontal e diferentes condições sistêmicas de elevada morbidade e mortalidade como: alterações cardiovasculares (aterosclerose e suas conseqüências mais comuns, os infartos do miocárdio e os acidentes vasculares cerebrais) (BECK et al.⁸, 2000; KINANE; LOWE⁶¹, 2000; MORI et al.⁸⁷, 2000), infecções do trato respiratório inferior (pneumonia, bronquite, enfisema) e alterações no curso da gestação (nascimento de bebês prematuros e de baixo peso) (PAGE⁹⁷, 1998). No entanto, pouco ainda se sabe sobre uma possível relação entre as doenças periodontais e a artrite reumatóide.

A artrite reumatóide (ALBANI; CARSON³, 1993) é uma doença auto-imune que pode atingir diversos órgãos e sistemas, mas que se caracteriza clinicamente pela presença da polissinovite. O processo inflamatório das articulações sinoviais pode provocar dor, rigidez, aumento de volume e temperatura e posteriormente deformação e até luxação das articulações. Existe o envolvimento do tecido ósseo periarticular, observando-se osteopenia e erosões ósseas ao exame radiográfico das articulações atingidas. A etiologia da doença é desconhecida, e o tratamento tem por objetivo reduzir a sintomatologia e as seqüelas por meio da supressão da inflamação, lançando mão de antiinflamatórios esteróides e não esteróides (AINES) e das chamadas drogas de base que são divididas em diversas categorias. Dentre elas pode-se citar o metotrexato, o difosfato de cloroquina, a sulfassalazina, o leflunomide, a ciclosporina, a azatioprina e outras.

Teoricamente, existe a possibilidade de interferência da doença periodontal na patogênese da artrite reumatóide. Segundo Hara et al.⁴⁸ (1996), a administração intraperitoneal de lipopolissacarídeo purificado de periodontopatógenos em

ratos induz a produção de fator reumatóide das classes IgG e IgM. Em 1991, Thé e Ebersole¹¹⁷ encontraram maior concentração de fator reumatóide no soro de portadores de periodontite. O fator reumatóide é uma imunoglobulina que possui a propriedade de se ligar a outras imunoglobulinas formando imunocomplexos. A presença do fator reumatóide na circulação está associada à atividade e maior severidade da doença e à evolução menos favorável do quadro clínico dos portadores de artrite reumatóide (LINDQVIST et al.⁶⁹, 2003; VENCOVSKY et al.¹²⁵, 2003; VITTECOQ et al.¹²⁶, 2003). Assim, a estimulação antigênica associada a processos infecciosos, como a periodontite, que resultam em bacteremias transitórias (CARROLL; SEBOR¹⁸, 1980; COBE²³, 1954; PAQUETTE⁹⁸, 2002; SILVER et al.¹⁰⁷, 1977) e endotoxemias (GEERTS et al.⁴², 2002), desencadeiam uma série de eventos imunológicos, dentre eles a produção do fator reumatóide, e levantam a hipótese de que a periodontite poderia influenciar a progressão da artrite reumatóide (SJÖSTROM et al.¹⁰⁸, 1989).

Existem também mecanismos biológicos que nos permitem criar hipóteses no sentido inverso, ou seja, da interferência da patogênese da artrite reumatóide na patogênese da doença periodontal. Essa interferência estaria ligada ao perfil da resposta inflamatória do portador de artrite reumatóide. Existem estudos que associam as duas condições a determinadas expressões do gene que codifica moléculas do sistema de histocompatibilidade principal (HLA) de classe II. Portadores de formas agressivas de periodontite e artrite reumatóide apresentaram maior prevalência de HLA-DR4 (FIRATLI et al.³⁷, 1996; KATZ et al.⁵⁸, 1987; TAKASHIBA et al.¹¹⁴, 1994). Além disso, pode-se considerar que são patologias de caráter inflamatório crônico que envolvem destruição tecidual, em especial óssea, mediada por citocinas inflamatórias como interleucina 1, fator de necrose tumoral e prostaglandina E2 (MERCADO et al.⁸², 2000).

Há controvérsias na literatura quanto à existência de associação entre a doença periodontal e a artrite reumatóide. As metodologias empregadas foram tão diversas quanto os resultados e conclusões dos estudos (BOZKURT et al.¹⁴, 2000; KÄBER et al.⁵⁵, 1997; MERCADO et al.⁸¹, 2001; MERCADO et al.⁸², 2000; SJÖSTROM et al.¹⁰⁸, 1989; TOLO; JORKJEND¹¹⁸, 1990; YAVUZYILMAZ et al.¹³⁴, 1992). Muitos estudos não controlaram fatores de risco importantes da doença periodontal, como o tabagismo (ALBANDAR², 2002; CALSINA et al.¹⁷, 2002; KERDVONGBUNDIT; WIKESJO⁵⁹, 2000; MACHUCA et al.⁷⁴, 2000; MARTINEZ-CANUT et al.⁷⁷, 1995) e a do diabetes mellitus (ALBANDAR², 2002; MARUGAME et al.⁷⁸, 2003). Ao não se controlar essas variáveis, torna-se difícil interpretar os resultados obtidos. Outras limitações metodológicas também foram observadas na seleção das amostras, tais como inclusão, no grupo teste, de portadores de artrite reumatóide que se encontravam hospitalizados, composição do grupo controle com indivíduos diagnosticados como portadores de periodontite (TOLO; JORKJEND¹¹⁸, 1990; YAVUZYILMAZ et al.¹³⁴, 1992) ou avaliação da condição periodontal por meio de exames periodontais parciais (KÄBER et al.⁵⁵, 1997) ou, ainda, utilizando parâmetros periodontais que têm validade questionável em representar a condição periodontal (MERCADO et al.⁸¹, 2001; YAVUZYILMAZ et al.¹³⁴, 1992). No estudo realizado por Mercado et al.⁸² (2000), os dados foram obtidos a partir da aplicação de questionário para avaliar a condição reumatológica e da coleta de dados de prontuários clínicos para avaliar a condição periodontal. Além dos fatos citados anteriormente, alguns estudos não mencionaram o treinamento e a calibração do(s) examinador(es) (MERCADO et al.⁸¹, 2001; TOLO; JORKJEND¹¹⁸, 1990; YAVUZYILMAZ et al.¹³⁴, 1992) e apenas um dos estudos apresentou teste de reprodutibilidade dos parâmetros periodontais avaliados (KÄBER et al.⁵⁵, 1997).

Ainda existem muitas dúvidas a respeito da interação periodontite/artrite reumatóide. Embora os fatores etiológicos sejam distintos, os processos patogênicos possuem similaridades. O fato de ambas serem doenças multifatoriais de natureza crônica, resultantes de uma interação prolongada do hospedeiro com os fatores de risco, dificulta o estudo dessas condições. Investigar a associação entre periodontite e artrite reumatóide pode contribuir para a compreensão das patogêneses envolvidas e resultar em abordagens terapêuticas mais eficazes.

Revisão da Literatura

Periodontite

A periodontite é considerada uma doença infecciosa, e a presença e os mecanismos de ação de muitos dos prováveis agentes bacterianos foram investigados por diversos estudos (AMORNCHAT et al.⁵, 2003; COLOMBO et al.²⁴, 2002; HAFFAJEE; SOCRANSKY⁴⁷, 1994; LEE et al.⁶⁷, 2003; MOMBELLI⁸⁵, 2003; SLOTS¹⁰⁹ et al., 1990; TAKEUCHI et al.¹¹⁶, 2003). Apesar da associação dos microrganismos à doença periodontal, a sua simples presença parece não ser suficiente para explicar a variabilidade na extensão e severidade da doença (MOMBELLI⁸⁴, 1998). Em um estudo de meta-análise que incluiu 11 trabalhos científicos, Mombelli et al.⁸⁶ (2002) concluíram que a presença ou ausência dos periodontopatógenos *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* (atualmente denominado *Tannerella forsythensis*) e *Campylobacter rectus* não foi capaz de distinguir portadores de periodontite crônica de portadores de periodontite agressiva.

Estudos epidemiológicos anteriores como o de Løe et al.⁷² (1986) demonstraram que a perda da inserção periodontal não pode ser explicada somente pela presença da placa bacteriana supragengival e da gengivite. A amostra utilizada nesse estudo foi de 480 indivíduos saudáveis, plantadores de chá do Sri Lanka, que não apresentavam hábitos de higiene bucal, nem acesso a

tratamento e programas de saúde. Entretanto, essa população apresentava baixa prevalência de cárie. Foram identificados três padrões de progressão de perda de inserção periodontal, sinal clínico indicativo de periodontite. Desses indivíduos, 81% apresentavam progressão moderada da perda de inserção periodontal, 8% apresentavam progressão rápida da perda de inserção e 11% não apresentavam perda de inserção, apesar da grande quantidade de placa bacteriana e gengivite presentes.

A explicação para a diversidade na severidade e na extensão da periodontite pode estar na interação entre a agressão bacteriana e a resposta de defesa do hospedeiro. Hipóteses são levantadas e sugerem que tanto a deficiência na resposta do sistema imunológico, quanto um perfil de resposta hiperinflamatória podem interferir na patogênese da periodontite e influenciar negativamente o seu curso clínico. Uma resposta imunológica desfavorável que pode predispor o indivíduo à instalação e progressão da periodontite pode ser caracterizada como:

- deficiente, pela qual os mecanismos relacionados a esses eventos mostram-se alterados, produzindo um prejuízo na função do sistema imunológico do hospedeiro, tais como diabetes mellitus, síndrome da deficiência de adesão leucocitária, neutropenias e síndrome da imunodeficiência adquirida (CLAKE; HIRSCH²², 1995; DANIEL et al.³⁰, 1993; HURTTIA et al.⁵², 1997; KINANE; MARSHALL⁶⁰, 2001);
- exacerbada, caracterizada pela produção aumentada de mediadores inflamatórios como interleucina-1 (GRAVES; COCHRAN⁴⁵, 2003;

KORNMAN et al.⁶⁴, 1997), prostaglandina E2 (GARRISON; NICHOLS⁴¹, 1989; OFFENBACHER et al.⁹³, 1993) e fator de necrose tumoral- α (GRAVES; COCHRAN⁴⁵, 2003; SALVI et al.¹⁰⁴, 1997) que estão associados à destruição tecidual. Estudos atuais descreveram o papel da hiperatividade neutrofílica (KANTARCI et al.⁵⁷, 2003) e dos fibroblastos no processo inflamatório, observando que os fibroblastos desempenham papel importante na destruição dos tecidos periodontais (TAKASHIBA et al.¹¹³, 2003).

A hiperatividade dessas células está ligada à secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) e do fator de necrose tumoral- α . O fenótipo das moléculas que participam do reconhecimento do antígeno pelo sistema imunológico (as do HLA de classe II) pode interferir na resposta das células T CD4+, produzindo uma resposta imunológica exacerbada (TAKASHIBA et al.¹¹⁵, 1999). As citocinas são secretadas não somente por células do sistema imunológico como os linfócitos, monócitos, macrófagos e neutrófilos, mas também por células epiteliais, endoteliais e fibroblastos (TAKASHIBA et al.¹¹³, 2003). Macrófagos e neutrófilos são as principais fontes de interleucina-1 no tecido periodontal inflamado (LO et al.⁷¹, 1999). A interleucina-1 e o fator de necrose tumoral são citocinas inflamatórias que, em conjunto com as prostaglandinas, amplificam a resposta inflamatória, estimulam a produção de metalo-proteinases da matriz, em especial metalo-proteinases da matriz 1 e 3, responsáveis por grande parte da degradação conjuntiva na periodontite (BIRKEDAL-HANSEN¹¹, 1993) e na artrite

reumatóide (OKADA et al.⁹⁵, 1987). Segundo Graves e Cochran⁴⁵ (2003), o uso de antagonistas de interleucina-1 e fator de necrose tumoral em periodontite experimental demonstrou relação de causa-efeito entre a atividade dessas citocinas, com disseminação do processo inflamatório no tecido conjuntivo, perda de inserção conjuntiva, diferenciação de osteoclastos e destruição do osso alveolar. Além disso, o fator de necrose tumoral também está relacionado à destruição de fibroblastos durante a infecção periodontal.

Artrite reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença auto-imune de caráter sistêmico e crônico e é caracterizada pela polissinovite e proliferação da sinóvia, por erosões progressivas de cartilagem e osso, além de manifestações extra-articulares como nódulos reumatóides e vasculite (EL DESOKY³⁵, 2001). Segundo Albani e Carson³ (1993), sua etiologia é desconhecida, não existindo cura para a doença. Acredita-se que a artrite reumatóide é o resultado de interações entre perfil genético, agressões provenientes do meio ambiente e alterações somáticas dos sistemas músculo-esquelético e imunológico associadas ao processo de envelhecimento (ALBANI; CARSON³, 1993). O tratamento visa reduzir a inflamação, manter a função, reduzir a progressão da doença e prevenir os efeitos colaterais da medicação utilizada (EL DESOKY³⁵, 2001). A doença acomete cerca de 1% da população em geral. A faixa etária mais atingida é a dos 30 aos 50 anos, e as mulheres são mais susceptíveis com uma proporção homem:mulher por volta de 1:3 (LINOS et al.⁷⁰, 1980).

De acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (ARNETT et al.⁶, 1988), o diagnóstico da artrite reumatóide é essencialmente clínico e não existe um exame complementar que determine o diagnóstico. Um indivíduo, para ser considerado portador de artrite reumatóide, deve apresentar quatro dos sete critérios descritos por Arnett et al.⁶ (1988), que são: rigidez matinal, artrite de três ou mais áreas articulares, artrite das articulações das mãos, artrite simétrica, nódulos reumatóides, fator reumatóide e alterações radiográficas (Anexo 1). Os primeiros quatro critérios devem estar presentes por um período mínimo de seis semanas. Antes de definir o diagnóstico, o reumatologista deve excluir várias enfermidades que simulam o quadro de artrite reumatóide, como espondiloartropatias, artrites microcristalinas, artrites sépticas, osteoartrites e polimialgias reumáticas (CARVALHO; XAVIER¹⁹, 2001).

No seu estudo de revisão de literatura, Mercado et al.⁸⁰ (2003) descreveram os estudos de história natural da artrite reumatóide que apontam três padrões de expressão clínica da doença, de forma semelhante ao que acontece no caso da periodontite:

Artrite reumatóide autolimitante – a doença se instala, mas não evolui e não provoca destruição tecidual significativa;

Artrite reumatóide controlável – a doença se instala, mas é passível de ser controlada por meio do uso de antiinflamatórios;

Artrite reumatóide progressiva – a doença se instala e progride, independentemente do uso de antiinflamatórios e de drogas de base.

Segundo Carvalho e Xavier¹⁹ (2001), o processo patológico da artrite reumatóide é a mobilização linfocitária contra a sinóvia. As células T CD4+, sensibilizadas contra os tecidos articulares, desenvolvem uma resposta imune contra esses tecidos por meio da ativação de mastócitos, macrófagos, fibroblastos e plasmócitos, resultando na produção de mediadores da inflamação, como o fator de necrose tumoral, prostaglandina E2 e interleucina-1. Estes mediadores levam ao aumento da produção de metalo-proteinases da matriz do tecido conjuntivo, como a collagenase, responsável pela reabsorção do tecido ósseo. Esse processo é considerado o responsável pela manutenção de todo o processo antigênico (retroalimentação positiva). A resposta inflamatória provoca inchaço, dor e mais tardiamente pode provocar deformação e luxação das articulações. As mais freqüentemente atingidas são as articulações das mãos: metacarpofalangeanas (MCFs) e interfalangeanas proximais (IFPs). Acomete também as articulações dos pés (metatarsofalangeanas - MTFs), tornozelos, joelhos, articulações temporomandibulares (ATMs) e outras (CARVALHO; XAVIER¹⁹, 2001). Segundo Symmons¹¹² (1988), os portadores de artrite reumatóide estão sob maior risco de morte por infecções bacterianas e doenças renais.

A destruição tecidual é provocada pelo processo inflamatório. As principais citocinas envolvidas nesse processo são a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (BINGHAM¹⁰, 2002). Segundo o autor, as citocinas controlam a expressão da cicloxigenase 2 e da enzima óxido nítrico sintetase, regulando a produção de prostaglandinas e óxido nítrico, que promovem a inflamação e são

associados com o processo de destruição dos tecidos articulares. Martel-Pelletier et al.⁷⁶ (2003) concluíram que a expressão da cicloxigenase-2 nos tecidos articulares inflamados é elevada. Essa elevação de expressão de cicloxigenase é induzida por mediadores inflamatórios, como a interleucina-1 β e o fator de necrose tumoral- α , e resulta na elevação da concentração de prostaglandina E2 nos tecidos. A interleucina-1 em concentrações elevadas foi detectada no soro, líquido sinovial e nos tecidos de portadores de artrite reumatóide (FELDMAN et al.³⁶, 1996) e foi fortemente associada à destruição dos tecidos articulares (VAN DEN BERG; BRESNIHAN¹²⁰, 1999). A prostaglandina E2 foi também associada com edema e destruição dos tecidos cartilaginoso e ósseo em portadores de artrite reumatóide (ROBINSON et al.¹⁰², 1975; SUZAWA et al.¹¹¹, 2000; MCCOY et al.⁷⁹, 2002). Estudos demonstraram relação entre polimorfismo genético da interleucina-1 (BUCHS et al.¹⁵, 2001; CVETKOVIC et al.²⁹, 2002; KAIJZEL et al.⁵⁶, 2002) e de outras citocinas, como o fator de necrose tumoral- α (CVETKOVIC et al.²⁹, 2002) com susceptibilidade e/ou severidade da artrite reumatóide.

Mecanismos biológicos da associação entre Periodontite e Artrite reumatóide

Existem várias similaridades na patogênese da periodontite e da artrite reumatóide, como o fato de serem doenças crônicas ligadas a determinados perfis de resposta imunológica, relacionadas ao sistema HLA-DR, à produção de

mediadores inflamatórios associados à destruição tecidual como a interleucina-1, o fator de necrose tumoral e a prostaglandina E2 (MERCADO et al.⁸², 2000).

O portador de periodontite tem como parte de sua rotina a ocorrência de bacteremias transitórias (CARROLL; SEBOR¹⁸, 1980; COBE²³, 1954; PAQUETTE⁹⁸, 2002; SILVER et al.¹⁰⁷, 1977) e endotoxemias (GEERTS et al.⁴², 2002). Essas estimulações antigênicas podem ser responsáveis pelo fato de portadores de periodontite apresentarem maior concentração sérica de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, existindo correlação positiva entre o grau de infecção e a concentração dessa proteína (NOACK et al.⁹¹, 2001). Concentrações séricas elevadas do fator reumatóide também foram detectadas em portadores de periodontite (GARGIULO et al.³⁹, 1982; GARGIULO et al.⁴⁰, 1985; KRISTORFFERSEN; TONDER⁶⁵, 1973; THÉ; EBERSOLE¹¹⁷, 1991) e o estudo de Hirsch et al.⁴⁹ (1989) sugeriu que o fator reumatóide pode ser produzido localmente, nos tecidos periodontais de portadores de periodontite. Os resultados do estudo de Thé e Ebersole¹¹⁷ (1991) sugeriram que a periodontite induz a uma estimulação antigênica crônica resultante da infecção associada a essa condição, pois dentre os portadores de periodontite, a prevalência de indivíduos considerados fator reumatóide positivos é três vezes maior do que na população em geral. Apesar de não terem encontrado hipergamaglobulinemia entre portadores de artrite reumatóide, de periodontite e nos indivíduos fator reumatóide positivo, os portadores de periodontite fator reumatóide positivo apresentaram maior título de IgM contra *Capnocytophaga sp*, *Fusobacterium nucleatum* e *Eikenella corrodens* e maior título de IgG contra *Capnocytophaga gingivalis*

(atualmente denominado *Porphyromonas gingivalis*) e *Fusobacterium nucleatum*. Anticorpos contra periodontopatógenos foram detectados na circulação de portadores de periodontite, tendo Nakagawa et al.⁸⁸ (1994) e Kojima et al.⁶³ (1997) encontrado correlação entre o grau de infecção dos sítios periodontais e a concentração de imunoglobulinas séricas. Além disso, o tratamento da doença periodontal provoca redução da concentração sérica desses anticorpos (HORIBE et al.⁵¹, 1995).

Craig et al.²⁸ (2003) avaliaram a doença periodontal destrutiva e os componentes presentes no soro de portadores de periodontite. Concluíram que a presença e a progressão da doença periodontal destrutiva estão associadas com sinais de resposta de fase aguda no soro desses indivíduos, como por exemplo o aumento da concentração de proteína C-reativa. Iwamoto et al.⁵³ (2003) mensuraram proteína C-reativa, fator de necrose tumoral- α e adiponectina em 15 portadores de periodontite crônica, antes e após terem recebido o tratamento periodontal não-cirúrgico. Concluíram que o tratamento periodontal foi efetivo na redução dos níveis de proteína C-reativa e fator de necrose tumoral- α .

Apesar dos fatores etiológicos distintos, existem mecanismos biológicos que podem explicar a interferência da patogênese da periodontite na artrite reumatóide. O primeiro desses mecanismos é a infecção, que é considerada fator de risco para artrite reumatóide (ALBANI; CARSON³, 1993; GABRIEL³⁸, 2001; WILDER; CROFFORD¹³⁰, 1991). A literatura demonstra também que portadores de artrite reumatóide são mais susceptíveis a contrair infecções devido à alteração imunorregulatória inerente à doença ou ao efeito imunossupressor

exercido pela medicação utilizada no seu tratamento (DORAN et al.³¹, 2002; GABRIEL³⁸, 2001). Idade, presença de manifestações extra-articulares, leucopenia, uso de corticosteróide são descritos por DORAN et al.³², (2002) como preditores positivos de infecção em portadores de artrite reumatóide. Nesse estudo a utilização de drogas de base não foi associada ao aumento no risco de infecção. Os autores sugeriram que indivíduos que apresentem esses indicadores de susceptibilidade à infecção devem ter um acompanhamento mais rigoroso, com a implementação de medidas preventivas a esses eventos infecciosos.

As proteínas da fase aguda como a proteína C-reativa são preditoras de progressão da artrite reumatóide, avaliada por meio do dano às articulações detectado por método radiográfico (CHOY; SCOTT²⁰, 1995; COMBE²⁵ et al., 2003; COMBE et al.²⁷, 1995; OTTERNESS⁹⁶, 1994; SCOTT¹⁰⁶, 2000; VAN DER HEIJDE et al.¹²¹, 1992; VAN ZEBEN; BREEDVELD¹²³, 1996). O fator reumatóide também é considerado fator de prognóstico para progressão de lesão articular em portadores de artrite reumatóide (BAS⁷ et al., 2003; CHOI; SCOTT²⁰, 1995; COMBE et al.²⁶, 2001; DROSSAERS-BAKKER et al.³³, 2002; RICHARDSON; EMERY¹⁰¹, 1996; SCOTT¹⁰⁶, 2000; VAN DER HEIJDE et al.¹²¹, 1992; VAN LEEUWEN¹²², 1995; VAN ZEBEN e BREEDVELD¹²³, 1996; VENCovsky et al.¹²⁵, 2003). Os valores preditivos de diversos parâmetros clínicos, radiográficos e laboratoriais da artrite reumatóide foram avaliados por Vittecoq et al.¹²⁶ (2003) em 91 portadores de artrite reumatóide por um período de 3 anos. Concluíram que o fator reumatóide é o principal preditor de progressão de dano articular observado radiograficamente.

Outro fator associado à periodontite (ALLEY et al.⁴, 1993; BONFIL et al.¹², 1999; DYER et al.³⁴, 1997; FIRATLI et al.³⁷, 1996; MACHULLA et al.⁷⁵, 2002; OHYAMA et al.⁹⁴, 1996; TAKASHIBA et al.¹¹⁵, 1999) e com a artrite reumatóide (KINIKLI et al.⁶², 2003; MILICIC et al.⁸³, 2002; WAGNER et al.¹²⁸, 2003; WORDSWORTH et al.¹³³, 1989) é a expressão das moléculas do sistema HLA. O fenótipo das moléculas que participam do reconhecimento do antígeno pelo sistema imunológico (as do HLA de classe II) pode interferir na resposta das células T CD4+, produzindo uma resposta exacerbada dessas células que “montam” a resposta imunológica (TAKASHIBA et al.¹¹⁵, 1999).

Estudos foram realizados para verificar a associação ou a relação entre a periodontite e a artrite reumatóide. Sjöstrom et al.¹⁰⁸ (1989), em trabalho realizado na Suécia, observaram que a condição periodontal de um grupo de portadores de artrite reumatóide tendeu a ser melhor do que a do grupo controle de pessoas não portadoras de artrite reumatóide. O estudo incluiu fumantes e não fumantes, e a população portadora de artrite reumatóide recebia um acompanhamento odontológico personalizado por ser considerada uma população de risco em decorrência da alteração do sistema imunológico da qual era portadora.

Tolo e Jorkjend¹¹⁸ (1990) investigaram a perda dental, a destruição óssea e os anticorpos das classes IgG, IgA e IgM em portadores de artrite reumatóide. Foram incluídos 37 portadores de artrite reumatóide que se encontravam hospitalizados e 37 indivíduos recrutados pelo registro de pacientes

da clínica odontológica da Universidade de Oslo. Os critérios de exclusão foram ausência de dentes na cavidade bucal e presença de Síndrome de Sjögren. Não houve menção quanto à exclusão de pacientes fumantes da amostra. Os resultados indicaram uma média de 17,9 dentes remanescentes no grupo teste e 22,6 no controle. A perda média de osso alveolar detectada por radiografias foi de 23,8% no grupo teste e 18,9% no grupo controle. As concentrações de IgG e IgA séricas estavam significativamente aumentadas no grupo teste. Os autores sugeriram que portadores de artrite reumatóide podem ser um grupo de risco para desenvolver periodontite e que mais estudos são necessários para determinar se a periodontite tem efeito negativo sobre a artrite reumatóide.

Yavuzylmaz et al.¹³⁴ (1992) analisaram 22 pacientes, 11 portadores de artrite reumatóide e 11 não portadores da doença. Os critérios de exclusão foram a ausência de dentes na cavidade bucal e a presença de Síndrome de Sjögren. Não houve menção quanto à exclusão de pacientes fumantes da amostra. A idade média dos indivíduos era 42,63 +/- 1,62 ano no grupo teste e 43,86 +/- 1,55 ano no grupo controle. Foram recrutados para o grupo controle pacientes com necessidade de tratamento periodontal, diagnosticados como portadores de “periodontite do adulto” (atual periodontite crônica). Os resultados indicaram que não houve diferença entre os grupos com relação ao número de dentes perdidos. A média de profundidade de sondagem e os escores de inflamação gengival foram significativamente maiores no grupo controle. Com relação aos anticorpos, encontraram maiores concentrações de IgG, IgA e IgM no soro dos portadores de artrite reumatóide. O estudo concluiu que as condições

clínicas periodontais dos portadores de artrite reumatóide não diferem das dos não portadores da doença, que não há diferença na concentração de imunoglobulinas na saliva e que portadores de artrite reumatóide possuem maior concentração de imunoglobulinas circulantes.

Käber et al.⁵⁵ (1997) quantificaram a doença periodontal em portadores de artrite reumatóide. Foram incluídos 50 portadores de artrite reumatóide ativa no grupo teste e 101 não portadores pareados nas variáveis idade, sexo, vício de fumar e higiene bucal no grupo controle. Realizou-se teste de correlação dos parâmetros de destruição da periodontite e artrite reumatóide e a correlação não foi encontrada. Observaram que pacientes que recebiam drogas de base para tratamento da artrite reumatóide, corticosteróides ou antiinflamatórios não esteróides apresentaram taxa de sangramento gengival aumentada em 50%, profundidade de sondagem aumentada em 26%, perda de inserção aumentada em 173% e número de dentes perdidos aumentado em 29%. Os autores concluíram que a periodontite parece ser uma complicação da artrite reumatóide e que estudos longitudinais que incluam portadores com diagnóstico recente de artrite reumatóide são necessários para confirmar os achados da pesquisa.

Gleissner et al.⁴⁴ (1998) verificaram se a redução de capacidade funcional (motora) de pacientes portadores de artrite reumatóide ou a medicação utilizada para o tratamento da artrite reumatóide influenciavam no desenvolvimento da periodontite. Participaram do estudo 50 portadores de artrite reumatóide e 101 não portadores pareados para idade, sexo, fumo e higiene bucal. Uso de medicação, diversos parâmetros clínicos e laboratoriais da artrite

reumatóide foram registrados. Durante o exame bucal, verificaram a capacidade dos indivíduos em controlar a placa bacteriana, sintomas de xerostomia, inflamação gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção e o CPITN. Os autores verificaram ainda se os pacientes que utilizavam drogas de base, corticosteróides ou antiinflamatórios não esteróides apresentavam maior sangramento gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção e número de dentes perdidos em relação ao grupo controle. Detectaram correlação positiva entre os níveis de proteína C-reativa e perda de inserção ($r = 0.32$; $p < 0.05$). Não houve correlação entre o tempo de uso da medicação e os parâmetros periodontais. Concluíram que a redução da capacidade funcional de membros superiores pode favorecer a instalação e progressão da doença periodontal. O uso prolongado de antiinflamatórios esteróides, não esteróides e drogas de base não apresentou ligação com doença periodontal severa.

Bozkurt et al.¹⁴ (2000) avaliaram 15 pacientes portadores de periodontite do adulto e artrite reumatóide, 15 pacientes portadores de periodontite e não-portadores de artrite reumatóide e 15 indivíduos saudáveis. Os resultados demonstraram que os parâmetros de profundidade de sondagem, perda de inserção e índice gengival entre o grupo de portadores de periodontite e artrite e o grupo de portadores de periodontite sem artrite reumatóide são similares. Somente o índice de placa foi maior no grupo de portadores de artrite reumatóide. A concentração de IL-6 no fluido gengival foi maior no grupo portador de periodontite e artrite, porém não estatisticamente diferente do grupo portador de periodontite sem artrite. Os autores sugeriram que o uso de drogas

antiinflamatórias limita a destruição periodontal nos portadores de artrite reumatóide.

Por meio de questionários respondidos por 1.412 pacientes da Faculdade de Odontologia de Queensland – Austrália, MERCADO et al.⁸² (2000) encontraram maior prevalência de artrite reumatóide (3,9%) entre os portadores de doença periodontal do que entre não-portadores de doença periodontal (0,6%). E que, dentre os portadores de artrite, 62,5% apresentavam periodontite avançada, o que levou os autores a sugerirem que portadores de doença periodontal moderada e severa estão sob maior risco de desenvolver artrite reumatóide. Em 2001, Mercado et al.⁸¹ realizaram um outro estudo que avaliou parâmetros periodontais em 65 portadores de artrite reumatóide e 65 não portadores da doença. Fumantes não foram excluídos da amostra. Encontraram maior perda dental entre os portadores de artrite, 11,6 dentes perdidos contra 6,7 no grupo controle. Não houve diferença estatística nos parâmetros de índice de placa e sangramento à sondagem. A severidade da doença periodontal foi avaliada por meio dos parâmetros de profundidade de sondagem e destruição óssea radiográfica. Os portadores de artrite reumatóide apresentaram maior prevalência de sítios profundos (44,6%) quando comparados aos indivíduos do grupo controle (24,6%) e essa diferença foi estatisticamente significativa. A perda óssea radiográfica apresentou-se com resultados semelhantes aos do parâmetro de profundidade de sondagem. Os autores concluíram que há relação entre as presenças de artrite reumatóide e periodontite e que indivíduos portadores de artrite reumatóide

moderada ou severa são mais susceptíveis a sofrer de periodontite moderada ou severa em decorrência de um padrão de resposta inflamatória alterada.

Proposição

A proposição deste estudo foi verificar a existência de associação entre a doença periodontal e a artrite reumatóide por meio da avaliação dos parâmetros clínicos periodontais em portadores de artrite reumatóide.

Pacientes e Método

O presente estudo é de caráter descritivo/observacional e analítico, seguindo um desenho de estudo transversal de associação entre uma condição médica (artrite reumatóide) e uma condição odontológica (doença periodontal). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (nº de inscrição CEP/FCM 267/2002) (Anexo 1).

Descrição da amostra

Os critérios de inclusão comuns para os grupos teste e controle foram os seguintes:

1. indivíduos de ambos os sexos;
2. idade entre 30 e 65 anos;
3. não apresentar vício de fumar;
4. possuir um mínimo de seis dentes na cavidade bucal;
5. não ser portador de alteração sistêmica que requeira antibioticoterapia profilática para o atendimento;
6. não ter recebido qualquer tratamento periodontal (incluindo profilaxia) e/ou antibióticoterapia nos últimos três meses;

7. não ser portador de diabetes mellitus.

1. Grupo teste: Pacientes portadores de artrite reumatóide

Foram recrutados 49 portadores de artrite reumatóide, dentre os pacientes atendidos pelo Ambulatório de Artrites da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), que possuíam diagnóstico de artrite reumatoide de acordo com os critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia (ARNETT et al.⁶, 1988) (Anexo 2).

1.1 Método de recrutamento

O convite aos pacientes para participar do estudo foi realizado das seguintes formas:

- a. por meio de abordagem pessoal no hospital, no local onde os pacientes aguardavam a consulta reumatológica ou nas salas onde eram realizadas as consultas;
- b. pelo telefone por meio da listagem dos pacientes agendados para consulta reumatológica.

O único critério de inclusão específico para este grupo foi o de possuir diagnóstico de artrite reumatoide há mais de um ano.

O exame odontológico dos pacientes que aceitaram participar do estudo foi realizado no Serviço de Odontologia do HC-UNICAMP, no mesmo dia da consulta reumatológica.

2. Grupo controle: pacientes sistemicamente saudáveis

2.1 Método de recrutamento

Foram selecionados 22 voluntários não portadores de artrite reumatóide dentre:

1. doadores de sangue do Núcleo de Hemoterapia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - UNESP;
2. funcionários do Câmpus de Araraquara - UNESP, excetuando-se cirurgiões-dentistas;
3. funcionários da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, excetuando-se Cirurgiões-Dentistas.

Foi confeccionado um folheto informativo, entregue aos indivíduos convidados a participar deste estudo (Anexos 3, 4, 5 e 6). Esse folheto continha informações resumidas sobre o trabalho e orientações sobre como proceder para participar da pesquisa. O grupo controle foi constituído de forma a possuir características demográficas semelhantes às do grupo teste. O critério de inclusão específico para este grupo foi o de não possuir artrite reumatóide ou qualquer outra doença auto-imune.

Procedimentos clínicos e coleta de dados

1. Aplicação do consentimento livre e esclarecido

O consentimento livre e esclarecido (Anexos 7, 8, 9 e 10) foi exposto verbalmente a todos os voluntários conforme a resolução 196/96 do

CONEP e somente após os voluntários consentirem na sua participação, os procedimentos da pesquisa foram iniciados.

2. Questionário de saúde (geral e bucal)

Todos os voluntários responderam a um questionário-padrão relativo a outras doenças sistêmicas apresentadas, uso de medicamentos nos últimos três meses, hábitos, frequência e meios utilizados para higiene bucal, sobre se realizavam a própria higiene bucal ou se esta era feita por terceiros, questões relativas à data da última visita ao dentista, frequência das visitas ao dentista e sintomas de xerostomia (Anexos 11 e 12).

Para os voluntários do grupo teste, foi preenchido o questionário de reumatologia (Anexo 13). Os dados relativos a condição médica destes indivíduos foram colhidos do prontuário clínico do paciente, e qualquer eventual dúvida foi sanada com os professores, médicos ou médicos residentes do ambulatório de artrites da Faculdade de Ciências Médicas -UNICAMP. Essa coleta de dados foi realizada após o examinador ter efetuado o exame clínico odontológico, a fim de evitar que tivesse conhecimento da atividade e/ou severidade da artrite reumatóide no momento do exame clínico do paciente.

3. Avaliação periodontal

Todos os 71 voluntários foram submetidos a exame bucal, realizado por um mesmo operador periodontista previamente treinado e calibrado para a aplicação dos índices. Utilizou-se fichas clínicas preconizadas pela Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara.

A calibração foi realizada previamente à coleta dos dados. Utilizou-se o teste kappa ponderado (BULMAN & OSBORN¹⁶, 1989), verificando-se a concordância entre os dados de nível de inserção de dois exames periodontais consecutivos de um hemiarco de seis voluntários da clínica de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP. O intervalo dado entre os dois exames foi de uma semana. O valor do teste kappa ponderado para o parâmetro de perda de inserção foi de 0,71.

Foram realizadas as seguintes avaliações:

a. Índice de Placa Visível: após secagem com jatos de ar, a presença de depósitos microbianos visíveis a olho nu no terço cervical foi avaliada em quatro superfícies (mesial, distal, vestibular e lingual) de todos os dentes presentes (AINAMO e BAY¹, 1975). A partir desse registro dicotômico (presença/ausência), foi calculada a porcentagem de sítios (superfícies) que apresentavam placa visível, em cada voluntário, da seguinte forma: n° de superfícies com placa $\times 100 / n^{\circ}$ total de superfícies. O resultado foi expresso em porcentagem de superfícies com placa visível.

b. Índice de sangramento marginal: imediatamente após a avaliação da presença de placa visível, os dentes foram secos novamente e o operador avaliou a presença de inflamação da margem gengival da forma proposta por Ainamo e Bay¹ (1975). Utilizando uma sonda periodontal milimetrada, o operador a introduziu cerca de 1 mm no sulco gengival da superfície distal de cada um dos dentes e a movimentou suavemente (sem aprofundá-la além de 1 mm abaixo da margem gengival ou pressionar o tecido gengival) até a superfície mesial. Este

procedimento foi repetido na superfície lingual e palatina, e a presença de sangramento na margem gengival até 30 segundos após o estímulo com a sonda foi registrada. O cálculo da porcentagem de sítios com sangramento marginal foi realizado da mesma forma que a utilizada para o cálculo do índice de placa visível.

c. Determinação do nível de inserção: foi obtido após os índices de placa visível e sangramento marginal por meio da sondagem periodontal em seis superfícies / dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual, disto-lingual). Foram utilizadas cinco sondas periodontais com marcações de Williams, da marca Neumar, alocadas dentro de um cassete de esterilização para autoclave. As cinco sondas foram utilizadas aleatoriamente no exame periodontal dos dois grupos, teste e controle, isto em virtude do fato de não existir uma padronização do diâmetro da ponta ativa desses instrumentos, fato que poderia induzir a um viés de aferição. Inicialmente, registrou-se em ficha apropriada a presença de recessões ou hiperplasias da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte. Em seguida, determinou-se a profundidade de sondagem e, finalmente, o nível de inserção clínica por meio da soma da medida da recessão com a medida de profundidade de sondagem, ou, no caso de hiperplasia da margem gengival, da subtração da medida desta do valor da profundidade de sondagem. Os valores de nível de inserção clínica assim obtidos foram tabulados na forma de distribuição de frequências:

- a. perda de inserção de 0 mm – 2 mm;
- b. perda de inserção de 3 mm – 4 mm;

c. perda de inserção igual ou superior a 5 mm.

d. *Determinação de dentes presentes na cavidade bucal:* o número de dentes presentes na cavidade bucal foi registrado.

Quando detectada alguma necessidade de tratamento, as cópias do exame periodontal e do exame de detecção de lesões cariosas e/ou de tecidos moles, juntamente com um encaminhamento assinado pelo pesquisador, foram entregues ao voluntário antes dele ser dispensado.

4. Parâmetros clínicos para avaliação da Artrite Reumatóide

Os prontuários clínicos do hospital foram utilizados como fonte de dados para avaliar a condição reumatológica dos pacientes do grupo teste e verificar a atividade e o nível de severidade da artrite reumatóide. Os voluntários do grupo teste foram classificados de acordo com:

a. *Tempo de doença:* registrou-se há quanto tempo o paciente possuía diagnóstico de artrite reumatóide.

b. *Presença de osteoporose ou osteopenia:* Este parâmetro foi registrado na forma dicotômica (presença/ausência) de osteopenia e osteoporose, independentemente da área onde foi detectada (cabeça do fêmur ou vértebras da coluna lombar) e da severidade da condição.

c. *Utilização de drogas de base:* registrou-se a utilização das drogas de base especificando o fármaco, a dose e a frequência com que foi utilizada pelo paciente. Quando o paciente utilizava mais de uma droga de base no seu tratamento, essa associação também foi registrada.

d. Utilização de medicação antiinflamatória: registrou-se na ficha a utilização de medicação antiinflamatória, especificando o fármaco, a dose e a frequência com que foi utilizada pelo voluntário. Quando o paciente utilizava mais de um antiinflamatório no seu tratamento, essa associação também foi registrada.

5. Análise dos resultados

Os dados do exame odontológico foram tabulados dentro de cada grupo de voluntários (portadores e não-portadores de artrite reumatóide), tendo sido verificadas possíveis associações entre as condições clínicas do periodonto e a presença e parâmetros de avaliação clínica da artrite reumatóide por meio do teste de independência do qui-quadrado para aplicação em tabelas de distribuição de frequência e dos testes de hipótese de Mann-Whitney e t-student quando da aplicação dos testes diretamente sobre dados tabulados. A normalidade dos dados verificada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk.

Resultado

Dos 49 voluntários do grupo teste, portadores de artrite reumatóide, 93,9% eram mulheres enquanto os homens corresponderam a 6,1% do grupo. Dos 22 voluntários do grupo controle, 90,9% eram mulheres e 9,1% homens (Tabela 1). No grupo teste, a idade média dos indivíduos foi 47,9 anos, variando de 30 a 63 anos (desvio padrão $s = 8,9$ anos). O grupo controle apresentou indivíduos com idade média de 42,7 anos, variando de 30 a 55 (desvio padrão $s = 7,4$ anos). Em virtude da natureza cumulativa da perda de inserção periodontal, utilizou-se um subgrupo do grupo teste, no qual foram excluídos indivíduos com idade superior a 55 anos com o intuito de reduzir a possibilidade de que eventuais diferenças nos níveis de inserção fossem influenciadas por esta variável. Este grupo foi denominado grupo teste com idade pareada, composto por 39 indivíduos com idade média de 44,8 anos, variando de 30 a 55 anos (desvio padrão $s = 7,1$ anos).

Tabela 1 – Número de indivíduos por grupo, idade média e frequência quanto ao sexo.

Grupos	n	Idade Média +/- s	Sexo	
			masculino n (%)	feminino n (%)
Teste	49	47,9 +/- 8,9	3 (6,1)	46 (93,9)
Teste idade pareada	39	44,8 +/- 7,1	3 (7,7)	36 (92,3)
Controle	22	42,7 +/- 7,4	2 (9,1)	20 (90,9)

O número de dentes presentes na cavidade bucal foi estatisticamente maior no grupo controle (média de 23,6 dentes) quando comparado ao grupo teste (média de 17,8 dentes) e ao grupo teste com idade pareada (média de 18,2 dentes). Com teste de hipótese de Mann-Whitney, houve rejeição de nulidade ($p=0,0053$). Observando as médias e medianas do número de dentes presentes na cavidade bucal, verificamos que os indivíduos do grupo controle possuem maior número de dentes do que os dos outros dois grupos.

Tabela 2 – Média, mediana e desvio padrão do número de dentes presentes na cavidade bucal dos indivíduos de cada grupo.

Grupo	Número de dentes Média (mediana +/- s)
Teste (n=49)	17,8 (19 +/- 7,9)
Teste idade Pareada (n=39)	18,2 (20 +/- 8,0)
Controle (n=22)	23,6 (24,5 +/- 5,9)

O intervalo de tempo médio de diagnóstico de artrite reumatóide no grupo teste foi de 12,1 anos, variando de 1 a 37 anos (desvio padrão $s = 8,1$ anos). No grupo teste com idade pareada, foi de 10,3 anos, variando de 1 a 28 anos (desvio padrão $s = 6,9$ anos).

Além do diabetes mellitus, cujos portadores foram excluídos da amostra, existem outras patologias freqüentemente desenvolvidas por portadores de artrite reumatóide. Neste estudo, 19% dos indivíduos do grupo teste e 14% do

grupo teste com idade pareada apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e apenas um indivíduo do grupo controle (4,5 %) relatou ser portador dessa condição. Osteopenia e osteoporose foram diagnosticadas em 32,6% e em 28,5% dos indivíduos no grupo teste e em 35,8% e 17,9% dos indivíduos no grupo teste com idade pareada, respectivamente. No grupo controle, essas patologias não foram relatadas. A xerostomia foi detectada em 17 indivíduos do grupo teste (34,7%) e destes, 7 (41,1%) apresentavam diagnóstico de Síndrome de Sjögren. No grupo teste com idade pareada, a xerostomia foi detectada em 9 indivíduos (23,0%), e destes, 2 (22,2%) apresentavam diagnóstico de Síndrome de Sjögren. No grupo controle, 6 pacientes (27,2%) apresentaram xerostomia, e nenhum deles apresentava diagnóstico de Síndrome de Sjögren.

Tabela 3 – Intervalo de tempo (média) decorrido desde o diagnóstico da artrite reumatóide e prevalência de patologias associadas à artrite reumatóide.

Grupo	Duração da doença +/- s	Hipertensão n (%)	Osteopenia n (%)	Osteoporose n (%)	Xerostomia n (%)
Teste (n=49)	12,1 +/- 8,1	19 (38,7)	16 (32,6)	14 (28,5)	17 (34,7%)
Teste idade pareada (n=39)	10,3 +/- 6,9	14 (35,8)	14 (35,8)	7 (17,9)	9 (23,0)
Controle (n=22)	—	1 (4,5)	—	—	6 (27,2)

Todos os portadores de artrite reumatóide utilizavam drogas de base para o seu tratamento. Destes, 48,9% (grupo teste) e 53,8% (grupo teste com idade pareada) utilizavam associação de uma ou mais drogas de base (Tabela 4).

Como as drogas de base levam algum tempo para começar a surtir efeito, muitos dos portadores de artrite reumatóide utilizavam drogas antiinflamatórias esteróides e não esteróides concomitantemente com as drogas de base. A utilização de antiinflamatórios esteróides e não esteróides foi semelhante quando comparamos o grupo teste com o grupo teste com idade pareada. No grupo controle não houve ocorrência de uso dessas drogas (Tabela 5).

Tabela 4 - Uso e associação de drogas de base.

<i>Grupo</i>	<i>Uso DB n (%)</i>	<i>Associação DB n (%)</i>
Teste (n=49)	49 (100)	24 (48,9)
Teste idade pareada (n=39)	39 (100)	21 (53,8)
Controle (n=22)	—	—

Tabela 5 - Uso de antiinflamatórios não esteróides (AINES), esteróides e associação de ambos.

<i>Grupo</i>	<i>Não usuários n (%)</i>	<i>AINES n (%)</i>	<i>Corticosteróide n (%)</i>	<i>Associação n (%)</i>
Teste (n=49)	5 (10,2)	5 (10,2)	9 (18,3)	30 (61,2)
Teste idade pareada (n=39)	4 (10,2)	4 (10,2)	7 (17,9)	24 (61,5)
Controle (n=22)	22 (100)	—	—	—

Com relação aos parâmetros periodontais, o índice de placa visível foi semelhante entre as duas variantes do grupo teste. A mediana do índice de placa no grupo teste foi de 42,9% e desvio padrão de 23,1%. No grupo teste com idade pareada os respectivos valores foram 42,6% e 23%. O teste de independência do qui-quadrado indicou que o índice de placa visível observado nos grupos teste e teste com idade pareada, foi estatisticamente diferente do observado no grupo controle (md=17,2% e s=15%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Indivíduos dos grupos teste, teste com idade pareada e controle distribuídos em 5 classes de índice de placa visível (IP).

IP	0-20% n (%)	+20-40% n (%)	+40-60% n (%)	+60-80% n (%)	+80-100% n (%)
Teste (n=49)	7 (14,2)	14 (28,5)	14 (28,5)	11 (22,4)	3 (6,1)
Teste idade Pareada (n=39)	5 (12,8)	12 (30,76)	11 (29,2)	9 (23,0)	2 (5,1)
Controle (n=22)	12 (54,5)	9 (40,9)*	0(0)*	1 (4,5)*	0(0)

Normalidade dos dados dos 3 grupos rejeitada – Shapiro-Wilk $p < 0,05$

* Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição da variável perda de inserção depende do grupo a que pertence o indivíduo $p = 0,0016$.

Embora as duas variantes do grupo teste tenham apresentado maior extensão de placa bacteriana, segundo o teste de independência do qui-quadrado a extensão da inflamação gengival não foi estatisticamente diferente quando se comparou o índice gengival desses dois grupos com o índice gengival do grupo controle (Tabela 7). As medianas e desvios padrão do índice gengival do

grupo teste foram $md=8,1\%$ e $s=8,6$, no grupo teste com idade pareada foi $md=8\%$ e $s=13,6$ e no grupo controle $md=7,3$ $s=5,5$.

Tabela 7 – Índice gengival (IG) dos grupos teste, teste com idade pareada e controle.

IG	0-20% n (%)	+20-40% n (%)	+40-60% n (%)	+60-80% n (%)	+80-100% n (%)
Teste (n=49)	44 (89,8)	5 (10,2)	—	—	—
Teste idade Pareada (n=39)	36 (92,3)	3 (7,7)	—	—	—
Controle (n=22)	21 (95,5)	1 (4,5)	—	—	—

Normalidade dos dados dos 3 grupos rejeitada – Shapiro-Wilk $p<0,05$

* Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição da variável perda de inserção independe do grupo a que pertence o indivíduo $p=0,7166$.

A distribuição de sítios que apresentaram perda de inserção foi dependente do grupo a que pertencem os indivíduos quando se comparou as duas variantes do grupo teste com o grupo controle (Tabelas 8 e 9). Os portadores de artrite reumatóide apresentaram maior frequência de sítios com perda de inserção. A diferença mais marcante foi observada na frequência de sítios com perda de inserção maior ou igual a 5 mm.

Tabela 8 – Média do número de sítios dos indivíduos distribuídos dentro de 3 graus de severidade de perda de inserção.

Grupo	PI 0-2mm +/- s	PI 3-4mm +/- s	PI ≥5mm +/- s	Média do total de sítios
Teste (n=49)	82,3 +/- 41,5	20,1 +/- 17,5	4,6 +/- 7,5	107,0
Teste idade Pareada (n=39)	83,3 +/- 39,9	21,2 +/- 19,5	4,7 +/- 8,3	109,2
Controle (n=22)	109,7 +/- 32,6	28,0 +/- 14,3	4,0 +/- 7,2	141,7

Tabela 9 - Distribuição de frequência de sítios pelo grau de perda de inserção.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 3-4mm (%)	PI ≥5mm (%)	Total de sítios
Teste (n=49)	4.034 (76,8)	989 (18,8)	227 (4,3)	5.250
Teste idade Pareada (n=39)	3.252 (76,2)	829 (19,4)	185 (4,3)	4.266
Controle (n=22)	2.415 (77,4)	617 (19,7)	88 (2,8)*	3.120

* Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição da variável perda de inserção depende do grupo a que pertence o indivíduo $p=0,0051$.

Para analisar a perda de inserção tendo indivíduos como unidade amostral, utilizamos a média da perda de inserção dos indivíduos dos três grupos. Verificamos normalidade destes dados e por isso aplicamos o teste t-student. Comparando a média da perda de inserção dos indivíduos dos três grupos verificamos diferença entre eles ($p=0,001$). Fazendo a análise dos dados na tabela de distribuição de frequência de indivíduos conforme a média de perda de inserção constatamos que esta é dependente do grupo a que pertencem os

indivíduos (Tabela 11). No grupo controle, a frequência de indivíduos apresentando média de perda de inserção de 2,1 a 3mm foi de 36,3% enquanto nas duas variantes do grupo teste foi de 63,2% (teste) e 64,1% (teste com idade pareada). Na classe de média de perda de inserção de 3,1 a 4mm o grupo teste apresentou frequência de 18,3%, o grupo teste com idade pareada apresentou frequência de 15,3% enquanto o grupo controle não apresentou indivíduos com este grau de perda de inserção.

Tabela 10 – Média, mediana e desvio padrão da perda de inserção dos grupos teste, teste com idade pareada e controle.

Grupo (indivíduos)	<i>Média PI</i>	<i>Mediana PI</i>	<i>Desvio Padrão (s)</i>
Teste (n=49)	2,6	2,5	0,6
Teste idade Pareada (n=39)	2,5	2,5	0,6
Controle (n=22)	2	2	0,3

Tabela 11 - Distribuição de frequência dos indivíduos dos grupos teste, teste com idade pareada e controle conforme média de perda de inserção.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 2,1- 3mm (%)	PI 3,1-4mm (%)	PI ≥ 4,1mm (%)	Total
Teste (n=49)	8 (16,3)	31 (63,2)	9 (18,3)	1 (2,0)	49
Teste idade Pareada (n=39)	7 (17,9)	25 (64,1)	6 (15,3)	1 (2,5)	39
Controle (n=22)	14 (63,6)	8 (36,3)*	0 (0)*	0 (0)	22

* Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição dos indivíduos nas classes de média de perda de inserção depende do grupo a que pertence o indivíduo (H_a) $p=0,001$.

O grau de perda de inserção também foi dependente quando se comparou o grupo de portadores de artrite reumatóide que utilizavam associação de drogas de base com o grupo daqueles que não utilizavam associação dessas drogas (Tabela 12). Os indivíduos que utilizam associação de drogas de base apresentaram maior frequência de sítios sem perda de inserção ou com perda de inserção até 2 mm (80,1% no grupo que utilizava a associação de drogas de base e 73,2% no grupo que não utilizava associação) e menor frequência de sítios com perda de inserção maior ou igual a 5 mm (2,7% do grupo que utilizava a associação de drogas de base contra 5,9% do grupo que não utilizava a associação). Não foi possível aplicar o teste estatístico na tabela de distribuição de frequência das médias de perda de inserção dos indivíduos (Tabela 13) por causa do número reduzido de unidades amostrais.

Tabela 12 - Distribuição de frequência de sítios pelo grau de perda de inserção entre portadores de artrite reumatóide que utilizavam associação de drogas de base e de portadores de artrite reumatóide que não utilizavam associação de drogas de base.

Grupo (indivíduos)	PI 1-2mm (%)	PI 2,1-3mm (%)	PI ≥5mm (%)	Total de sítios
Associação DB (n=24)	2.165 (80,1)	460 (17,0)	75 (2,7)	2.700
Sem associação de DB (n=25)	1.869 (73,2)	529 (20,7)*	152 (5,9)*	2.550

Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição da variável perda de inserção depende do grupo a que pertence o indivíduo (H_a) $p=0$

Tabela 13 - Distribuição de frequência dos indivíduos conforme média de perda de inserção entre portadores de artrite reumatóide que utilizavam associação de drogas de base e de portadores de artrite reumatóide que não utilizavam associação de drogas de base.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 2,1-3mm (%)	PI 3,1-4mm (%)	PI ≥4,1mm (%)	Total
Associação DB	4 (16,6)	18 (75,0)	2 (8,3)	0 (0)	24
Sem associação DB	4 (16,0)	13 (52,0)	7 (28,0)	1 (4,0)	25

Ao comparar o parâmetro de perda de inserção entre portadores de artrite reumatóide com idade pareada que não utilizavam associação de drogas de base com os do grupo controle, detectou-se diferença entre os grupos para este parâmetro. Esse subgrupo de portadores de artrite reumatóide apresentou menor frequência de sítios sem perda de inserção ou com perda de inserção até 2 mm (72,4% contra 77,4% no grupo controle), maior frequência de sítios com perda de

inserção entre 3 mm e 4 mm (21,3% contra 19,7% no grupo controle) e de sítios com perda de inserção maior ou igual a 5 mm (6,2% contra 2,8% no grupo controle) (Tabela 14). Não foi possível aplicar o teste estatístico na tabela de distribuição de frequência das médias de perda de inserção dos indivíduos por causa do número reduzido de unidades amostrais (Tabela 15).

Tabela 14 - Distribuição de frequência de sítios pelo grau de perda de inserção entre o grupo teste com idade pareada que não utilizava associação de drogas de base e o grupo controle.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 3-4mm (%)	PI ≥5mm (%)	Total de sítios
Idade pareada sem associação de DB (n=18)	1.435 (72,4)	422 (21,3)	123 (6,2)	1.980
Controle (n=22)	2.415 (77,4)	617 (19,7)*	88 (2,8)*	3.120

* Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição da variável perda de inserção depende do grupo a que pertence o indivíduo (H_a) $p=0$.

Tabela 15 - Distribuição de frequência dos indivíduos do grupo teste com idade pareada que não utilizava associação de drogas de base e grupo controle conforme média de perda de inserção.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 2,1-3mm (%)	PI 3,1-4mm (%)	PI ≥4,1mm (%)	Total
Idade pareada sem associação DB (n=18)	3 (16,6)	10 (55,5)	4 (22,2)	1 (5,5)	18
Controle (n=22)	14 (63,6)	8 (36,3)	0 (0)	0 (0)	22

O subgrupo teste com idade pareada em que os indivíduos utilizavam a associação de drogas de base apresentou distribuição de perda de inserção que não diferiu da do grupo controle (Tabela 16). Não foi possível aplicar o teste estatístico na tabela de distribuição de frequência das médias de perda de inserção dos indivíduos (Tabela 17) por causa do número reduzido de unidades amostrais.

Tabela 16 - Distribuição de frequência de sítios pelo grau de perda de inserção entre o grupo teste com idade pareada que utilizava associação de drogas de base e o grupo controle.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 3-4mm (%)	PI ≥5mm (%)	Total de sítios
Idade pareada associação DB (n=21)	1.817 (79,4)	406 (17,7)	63 (2,7)	2.286
Controle (n=22)	2.415 (77,4)	617 (19,7)	88 (2,8)	3.120

Teste de independência (qui-quadrado) indica que a distribuição da variável perda de inserção independe do grupo a que pertence o indivíduo (H_0) $p=0,1669$.

Tabela 17 - Distribuição de frequência dos indivíduos dos grupos teste com idade pareada que utilizava associação de drogas de base e controle conforme média de perda de inserção.

Grupo (indivíduos)	PI 0-2mm (%)	PI 21,-3mm (%)	PI 3,1-4mm (%)	PI ≥4,1mm (%)	Total
Idade pareada associação DB	4 (19,0)	15 (71,4)	2 (9,5)	0 (0)	21
Controle	14 (63,6)	8 (36,3)	0 (0)	0 (0)	22

Discussão

No presente estudo, comparamos as condições periodontais de portadores e não portadores de artrite reumatóide e, para isso, procuramos uniformizar a amostra dos grupos testes e controle e excluir da amostra alguns fatores de risco para a doença periodontal. Comparamos grupos semelhantes em idade e sexo. Fumantes e diabéticos foram excluídos da amostra, uma vez que o fumo (ALBANDAR², 2002; CALSINA et al.¹⁷, 2002; KERDVONGBUNDIT; WIKESJO⁵⁹, 2000; MACHUCA et al.⁷⁴, 2000; MARTINEZ-CANUT et al.⁷⁷, 1995) e o diabetes mellitus (ALBANDAR², 2002; MARUGAME et al.⁷⁸, 2003) são considerados fatores de risco para a periodontite. Pacientes portadores de algumas condições ou de doenças sistêmicas não foram excluídos da amostra pelo fato de estudos anteriores não demonstrarem mudanças significativas na condição periodontal de portadores dessas condições ou pelo fato dessas alterações serem freqüentemente encontradas em pacientes que fazem uso crônico de corticosteróide e antiinflamatórios não-esteróides. Assim, portadores de Síndrome de Sjögren não foram excluídos, pois estudos demonstram que não há diferença significativa na condição periodontal desses indivíduos (BOUTSI et al.¹³, 2000; KURU et al.⁶⁶, 2002; SCHIODT et al.¹⁰⁵, 2001). Portadores de osteopenia e osteoporose também não foram excluídos, pois estas são alterações freqüentemente encontradas em pacientes que

fazem uso crônico de corticosteróide e de antiinflamatórios não-esteróides. Isso foi confirmado em nosso estudo, uma vez que, nos pacientes com artrite reumatóide, a frequência dessas alterações foi elevada (Tabela 3). Além disso, embora exista a hipótese de que essas condições possam influir na progressão da periodontite, não existem dados conclusivos que a confirmem (GENCO; GROSSI⁴³, 1998; JEFFCOAT et al.⁵⁴, 2000; WACTAWSKI-WENDE¹²⁷, 2001; WEYANT et al.¹²⁹, 1999), não se justificando, portanto, a exclusão dos portadores de osteopenia ou osteoporose, os quais correspondem a mais de 50% do número de indivíduos dos grupos teste (Tabela 3). Ligada à questão da densidade de massa óssea, a reposição hormonal não foi considerada fator de exclusão, uma vez que apenas dois indivíduos do grupo teste (4,0%) e um indivíduo do grupo controle (4,5%), utilizavam hormônios com esta finalidade. Um fator importante, que não possível de ser excluído da amostra deste estudo, foi o uso de drogas antiinflamatórias esteróides e não-esteróides, pois estudos demonstraram que antiinflamatórios não-esteróides podem interferir na progressão da periodontite (BEZERRA et al.⁹, 2000; HOLZHAUSEN et al.⁵⁰, 2002; WILLIAMS et al.¹³², 1989). Ocorre que essas drogas são usadas rotineiramente por muitos dos portadores de artrite reumatóide, ficando difícil excluí-los da amostra, visto que 79,6% dos indivíduos do grupo teste utilizavam antiinflamatórios esteróides, 71,4% utilizavam antiinflamatórios não-esteróides e somente 10,2% não utilizavam nenhum dos dois tipos de antiinflamatórios (Tabela 5).

Os resultados obtidos demonstraram que os portadores de artrite reumatóide apresentavam menor número de dentes na cavidade bucal do que os não

portadores de artrite reumatóide. Essa diferença foi estatisticamente significativa. Não podemos atribuir essa maior perda dental à periodontite, uma vez que existe a possibilidade de a cárie dental estar envolvida com a perda dental desses indivíduos. A diminuição do fluxo salivar em decorrência da Síndrome de Sjögren ou pelo uso de drogas ou por xerostomia foi associada com o aumento do risco à cárie (CHRISTENSEN et al.²¹, 2001; RAVALD; LIST¹⁰⁰, 1998) e pode ser responsável pelo aumento da perda dental desses indivíduos. Além disto, durante a coleta de dados, vários pacientes relataram que extraíram dentes para eliminar focos de infecção que poderiam prejudicar o controle da artrite reumatóide.

Com relação às drogas antiinflamatórias não-esteróides (diclofenaco sódico, nimesulida), observamos que uma grande parcela dos portadores de artrite reumatóide faz uso dessas drogas (Tabela 5), que são utilizadas, principalmente, para o controle da sintomatologia da doença (EL DESOKY³⁵, 2001), isto em decorrência do efeito antiinflamatório obtido por meio da inibição da enzima cicloxogenase responsável pela metabolização do ácido aracdônico em mediadores inflamatórios associados com destruição tecidual como a prostaglandina E2 (EL DESOKY³⁵, 2001). Em virtude do efeito antiinflamatório, as drogas não-esteróides podem interferir sobre a gengivite e a periodontite (WILLIAMS, et al.¹³² 1989), sendo os inibidores de cicloxogenase-2 estudados como possíveis coadjuvantes da terapia periodontal (LOHINAI et al.⁷³, 2001; NG; BISSADA⁸⁹, 1998; VARDAR et al.¹²⁴, 2003).

Com relação aos antiinflamatórios esteróides (prednisona), são utilizados basicamente para o controle da sintomatologia da artrite reumatóide. Em virtude dos seus efeitos colaterais, não são utilizados em doses superiores a 7,5 mg/dia. Possuem tanto efeito antiinflamatório como imunorregulador por meio da inibição do fator nuclear kappa B, que é um fator de transcrição intracelular envolvido nas reações inflamatórias auto-imunes. Os corticóides também aumentam a expressão de citocinas antiinflamatórias, como a interleucina-4 (EL DESOKY³⁵, 2001).

As drogas imunorreguladoras, as drogas de base, são utilizadas por todos os portadores de artrite reumatóide incluídos neste estudo. Essas drogas têm ação direta sobre o sistema imunológico e por finalidade combater o processo auto-imune responsável pela patogênese da doença. O mecanismo de ação de algumas dessas drogas, como o difosfato de cloroquina, não é bem compreendido. Classificada como antimalárico, acredita-se que seu mecanismo de ação seja o de estabilizar a membrana dos lisossomos, diminuindo a liberação das enzimas neles contidas (CARVALHO; XAVIER¹⁹, 2001).

O metotrexato, um antimetabólico antagonista do ácido fólico que é freqüentemente utilizado para o tratamento da artrite reumatóide, reduz purinas e pirimidinas circulantes influenciando a síntese de DNA e RNA. Isso reduz a proliferação de células imunológicas e a produção de citocinas pró-inflamatórias (SMOLENSKA et al.¹¹⁰, 1999). O metotrexato possui a propriedade de inibir a

síntese da interleucina-1 e a atividade de monócitos e macrófagos (TUGWELL et al.¹¹⁹, 1995).

A sulfassalazina é composta por um agente antiinflamatório (ácido 5 aminosalicílico) e um antibiótico (sulfapiridina). O componente que exerce atividade imunorreguladora é a sulfapiridina; entretanto, o seu mecanismo de ação é desconhecido (O'DELL⁹², 1999).

A ciclosporina A é um imunossupressor que exerce efeitos complexos na sinalização das células T. Liga-se a proteínas denominadas imunofilinas, que provavelmente estão ligadas a transdução de sinais da superfície para o núcleo celular. Inibe a ativação da transcrição dos genes das citocinas e de outros que são essenciais para a atividade das células T. Seu poderoso efeito imunossupressor ocorre pela inibição da produção de interleucina-2 e expressão de receptores para essa citocina nos linfócitos T em processo de ativação (ROITT et al.¹⁰³, 1999; TUGWELL et al.¹¹⁹, 1995).

A literatura não apresenta estudos que descrevam a ação das drogas de base para tratamento da artrite reumatóide sobre a periodontite e a perda de inserção em humanos. Novak et al.⁹¹ (1984) estudaram o efeito de um sal de ouro (utilizado como droga de base para tratamento de artrite reumatóide) em periodontite experimental induzida em macacos. Os resultados histométricos indicaram que a administração de sal de ouro em macacos reduziu a progressão da destruição dos tecidos periodontais. O mesmo grupo (POLSON et al.⁹⁹ 1984) publicou um estudo que verificou um menor infiltrado de células inflamatórias (devido à redução do

número de neutrófilos) e redução do número de fibroblastos em degeneração no grupo de animais que receberam o tratamento com sal de ouro. Yoshinari et al.¹³⁵ (1994) estudaram o efeito do metotrexato na periodontite induzida em ratos. Os animais que receberam o metotrexato desenvolveram neutropenia, e, ao contrário do estudo citado anteriormente, esta foi associada à maior destruição do osso alveolar (tecido periodontal) no grupo de animais que receberam a droga.

Considerar a capacidade dessas drogas de modular a inflamação e a resposta imunológica é importante quando analisamos a condição periodontal de portadores de artrite reumatóide. Já que a gengivite associada à placa e as periodontites são consideradas doenças inflamatórias, essas drogas podem interferir na patogênese dessas doenças. Os dados referentes ao índice de placa e índice gengival, descritos nas tabelas 6 e 7, estão de acordo com essa hipótese. Embora, nas duas variantes do grupo teste, os indivíduos tenham apresentado placa bacteriana visível em um número significativamente maior de superfícies dentais, resultado semelhante aos dos estudos de Gleissner et al.⁴⁴ (1998), e Bozkurt et al.¹⁴ (2000), a inflamação da gengiva marginal não se apresentou estatisticamente diferente quando se comparou o índice gengival desses dois grupos com o índice gengival do grupo controle. Isto pode ter ocorrido em virtude dos efeitos biológicos do uso crônico (contínuo e prolongado) de antiinflamatórios e drogas de base pelos portadores de artrite reumatóide. Analisando o tempo médio de diagnóstico de artrite reumatóide, que na amostra deste estudo foi de 10 a 12 anos (Tabela 3), podemos obter uma estimativa do tempo de uso dessas drogas pelos indivíduos que podem ter interferido

na condição periodontal apresentada. O índice de sangramento à sondagem não foi incluído na análise devido à dificuldade de se estabelecer a origem marginal ou periodontal do sangramento durante o procedimento de sondagem.

Com relação ao parâmetro de perda de inserção, realizamos a comparação de diferentes formas. Primeiramente, realizamos o teste de independência do qui-quadrado entre os grupos teste, teste com idade pareada e controle utilizando sítios como unidade amostral. O teste indicou que a distribuição dos sítios entre as categorias de perda de inserção é dependente do grupo. Analisando a tabela 9 e a sua tabela de partição do teste qui-quadrado (Apêndice), verificamos que no grupo controle a porcentagem de sítios com perda de inserção maior ou igual a 5 mm foi menor (2,8%) do que nos dois grupos testes (4,3%). A porcentagem de sítios entre 0 mm e 2 mm foi maior no grupo controle (77,4%) do que no grupo teste (76,8%) e no grupo teste com idade pareada (76,2%). A tabela 10 mostra a média, mediana e desvio padrão da perda de inserção nos três grupos. Verificamos que nas duas variantes do grupo teste, os indivíduos apresentaram maior perda de inserção do que os do grupo controle. Na tabela 11, utilizando indivíduos como unidade amostral, verificamos que existe diferença estatisticamente significativa na média de perda de inserção dos indivíduos, sendo que as duas variantes do grupo teste apresentaram maior frequência de indivíduos com maior média de perda de inserção do que no grupo controle. Optamos por realizar a análise na qual os indivíduos foram a unidade amostral porque utilizando sítios periodontais como unidade, obtivemos um número de amostras muito grande e isto poderia induzir erro na aplicação da estatística,

havendo tendência a encontrar diferença entre os grupos quando ela não existe. Entretanto, as duas formas de análise indicaram que os portadores de artrite reumatóide perderam mais inserção do que os indivíduos do grupo controle, resultado semelhante aos dos estudos de Käber et al.⁵⁵ (1997) e Mercado et al.⁸¹ (2001). Ao analisarmos esses dados, podemos sugerir que uma maior perda de inserção em indivíduos com artrite reumatóide pode ocorrer por diversos fatores. Dentre eles podemos citar o fato de o portador de artrite reumatóide possuir um perfil imunológico hiperinflamatório que pode predispor-lo a periodontite. Outra explicação é a de que o portador de artrite reumatóide, por apresentar maior risco de contrair infecções (pela alteração do sistema imunológico ou pelo uso de drogas que deprimem o sistema imunológico, e no nosso estudo, pela maior extensão do agente infeccioso, a placa bacteriana), poderia ter predisposição para desenvolver periodontite.

O perfil hiper-inflamatório pode estar ligado à expressão fenotípica das moléculas do sistema HLA, tanto na periodontite (ALLEY et al.⁴, 1993; BONFIL et al.¹², 1999; DYER et al.³⁴, 1997; FIRATLI et al.³⁷, 1996; MACHULLA et al.⁷⁵, 2002; OHYAMA et al.⁹⁴, 1996; TAKASHIBA et al.¹¹⁵, 1999) como na artrite reumatóide (KINIKLI et al.⁶², 2003; MILICIC et al.⁸³, 2002; WAGNER et al.¹²⁸, 2003; WORDSWORTH et al.¹³³, 1989). Essas moléculas envolvidas na apresentação do antígeno às células T CD4⁺ tem papel importante na regulação da resposta imunológica e podem favorecer uma resposta exacerbada com a ativação das células específicas do sistema imune (por exemplo, macrófagos e neutrófilos) e também de

células que compõem o tecido conjuntivo periodontal (por exemplo, fibroblastos) (TAKASHIBA et al.¹¹³, 2003). Ativadas, essas células produzem mediadores inflamatórios associados à destruição tecidual como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (BIRKEDAL-HANSEN¹¹, 1993). Isso pode, em parte, explicar a maior perda de inserção entre os portadores de artrite reumatóide. Além disso, muitos dos portadores de artrite reumatóide apresentavam níveis elevados de fator reumatóide na circulação, os quais, formando complexos imunes, podem se depositar nos tecidos periodontais e provocar uma destruição mais severa, pois estão associados ao processo inflamatório e imunológico na periodontite (HIRSCH et al.⁴⁹, 1989, LIEBANA; CASTILLO⁶⁸, 1994). Soma-se ao fato da alteração do sistema imunológico (genética e mediada pelas drogas utilizadas para o tratamento da artrite reumatóide), a maior extensão de placa bacteriana presente nos portadores de artrite reumatóide. Embora a extensão e a severidade da periodontite não sejam explicadas pela presença de placa bacteriana supragengival (LÖE et al.⁷², 1986), pode ser considerado que a maior infecção presente nos portadores de artrite reumatóide tenha influenciado na perda de inserção periodontal desses indivíduos.

Comparando-se o parâmetro de perda de inserção do subgrupo de portadores de artrite reumatóide que utilizavam associação de drogas de base com o do subgrupo de portadores que utilizavam apenas uma droga de base, observamos que o subgrupo que utilizava a associação de drogas de base perdeu menos inserção do que o subgrupo que não a utilizava. Ao comparar o subgrupo de associação de drogas de base com o grupo controle, verificamos que não houve diferença entre os dois

grupos nesse parâmetro. E comparando o subgrupo de portadores de artrite reumatóide, que não utilizavam a associação de drogas de base, com o grupo controle, encontramos que o primeiro subgrupo, de portadores de artrite reumatóide, perdeu mais inserção do que o grupo controle, sendo essa diferença estatisticamente diferente. Isto sugere que essas drogas podem reduzir a progressão da periodontite por meio da supressão dos eventos imunológicos associados à patogênese da doença. Sugere também que a hipótese de semelhança entre as patogêneses da periodontite e da artrite reumatóide pode ser verdadeira, já que a medicação utilizada para reduzir ou eliminar a progressão da artrite reumatóide pode também reduzir a progressão da periodontite.

Ao analisarmos a literatura, encontramos alguns trabalhos que obtiveram resultados diferentes dos observados no presente estudo. Sjöstrom et al.¹⁰⁸ (1989) observaram que a condição periodontal de um grupo de portadores de artrite reumatóide tendeu a ser melhor do que a do grupo controle, de pessoas não portadoras de artrite reumatóide. Isso foi atribuído ao uso de medicação antiinflamatória e ao menor índice de placa e cálculo encontrado nestes pacientes. Porém, na sua conclusão, os autores afirmaram que portadores de artrite reumatóide são indivíduos de risco para periodontite. Neste estudo, a população portadora de artrite reumatóide recebia um acompanhamento odontológico personalizado por ser considerada uma população de risco. Além disso, o estudo não controlou o vício de fumar, e a amostra controle não teve sua origem descrita. A experiência de periodontite foi descrita, por meio dos parâmetros de profundidade de sondagem e

altura da crista óssea alveolar da região de pré-molares e molares inferiores, como representação da perda óssea de toda a dentição. Isso pode ter influenciado os achados deste estudo. Yavuzylmaz et al.¹³⁴ (1992) encontraram maior profundidade de sondagem e sangramento gengival no grupo controle (não portadores de artrite reumatóide) e sugeriram que portadores de artrite reumatóide têm a imunidade celular reduzida e que a utilização de doses altas de antiinflamatórios não-esteróides por esses indivíduos foi a responsável pela limitação do dano periodontal. Porém, os indivíduos do grupo teste apresentaram menor extensão de placa bacteriana e cálculo do que o grupo controle, o que poderia explicar o menor grau de inflamação periodontal nesses indivíduos. Além disso, o grupo controle foi composto por indivíduos com diagnóstico clínico e radiográfico de periodontite do adulto. Isto pode ter influenciado o resultado. Käber et al.⁵⁵ (1997) observaram que os portadores de artrite reumatóide apresentaram índice de sangramento gengival aumentado em 50% dos casos, apesar da extensão de placa bacteriana ser semelhante à do grupo controle. Os autores atribuíram o maior índice de sangramento observado à maior fragilidade capilar em virtude do uso de corticosteróide; entretanto, não houve correlação entre o parâmetro de sangramento gengival com a dose cumulativa de corticosteróides recebida pelos indivíduos. Bozkurt et al.¹⁴ (2000) avaliaram as condições periodontais de indivíduos portadores de ambas as doenças, periodontite e artrite reumatóide (grupo teste). Não houve diferenças nos parâmetros periodontais avaliados entre grupos teste e controle (composto de portadores de periodontite sem artrite reumatóide), exceto quanto ao índice de placa, que foi maior no grupo teste. Os

autores sugeriram que o uso de drogas antiinflamatórias limitou a destruição tecidual provocada pela periodontite entre os portadores de artrite reumatóide.

O desenho experimental que poderia esclarecer se portadores de artrite reumatóide apresentam maior risco de desenvolvimento de perda de inserção periodontal do que não portadores deveria incluir indivíduos que não fazem uso de drogas que tenham influência sobre o sistema imunológico. No entanto, desenvolver esse desenho experimental dificilmente seria possível, pois, devido às condições da doença, um portador de artrite reumatóide não apresenta condições clínicas de suspender o uso desse tipo de medicação. Além disso, devemos considerar também as implicações éticas da suspensão, mesmo que temporária, do uso dessas drogas ou uso de placebos nesse tipo de paciente.

Nossos resultados nos permitem sugerir que portadores de artrite reumatóide têm tendência a apresentar maior extensão de placa bacteriana e maior tendência à perda de inserção (em especial naqueles que não utilizam associação de drogas de base), necessitando de um acompanhamento periodontal mais freqüente envolvendo um processo de motivação de higiene bucal mais intensivo, que deve considerar a limitação motora e a condição psicológica desses indivíduos, e também de consultas de manutenção mais freqüentes.

Este é o primeiro estudo de uma linha de pesquisa que encontrou associação entre periodontite e artrite reumatóide. A amostra reduzida, principalmente no grupo controle, torna necessário o desdobramento deste estudo para que o poder estatístico da amostra seja melhorado. Posteriormente, outros

estudos visando identificar os fatores presentes nos portadores de artrite reumatóide que predispõem estes indivíduos a perder inserção podem ser desenvolvidos. Outro aspecto a ser analisado é o impacto da periodontite (e do estímulo antigênico associado) sobre a evolução da artrite reumatóide, por meio de estudos de intervenção, observando-se a evolução clínica da artrite reumatóide antes e após o tratamento da periodontite.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos pela amostra analisada, concluímos que:

1. portadores de artrite reumatóide apresentam menor número de dentes na cavidade bucal do que os não portadores de artrite reumatóide;
2. portadores de artrite reumatóide apresentam maior extensão de placa bacteriana visível do que não portadores de artrite reumatóide;
3. embora portadores de artrite reumatóide tenham maior extensão de placa bacteriana supragengival, o grau de inflamação gengival não difere do observado no grupo de não portadores de artrite reumatóide;
4. existe associação entre periodontite e artrite reumatóide, pois portadores de artrite reumatóide apresentaram maior grau de perda de inserção periodontal do que não portadores de artrite reumatóide;
5. existe a possibilidade de que as drogas de base influenciem na patogênese da periodontite.

Referências*

1. AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int. Dent. J.**, London, v.25, n.4, p.229-235, Dec. 1975.
2. ALBANDAR, J.M. Global risk factors and risk indicators for periodontal disease. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v.29, p.177-206, 2002.
3. ALBANI, S.; CARSON, D.A. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: MCCARTY, D.J.; KOOPMAN, W.J. **Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology**. 12th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 1993.chap.51.p.979-992.
4. ALLEY, C.S.; REINHARDT, R.A.; MAZE, C.A.; DUBOIS, L.M.; WAHL, T.O.; DUCKWORTH, W.C.; DYER, J.K.; PETRO, T.M. HLA-D and T lymphocyte reactivity to specific periodontal pathogens in type 1 diabetic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.64, n.10, p.974-979, Oct. 1993.
5. AMORNCHAT, C.; RASSAMEEMASMAUNG, S.; SRIPAIRAJTHIKOON, W.; SWASDISON, S. Invasion of Porphyromonas gingivalis into human gingival fibroblasts in vitro. **J. Int. Acad. Periodontol.**, Londres, v.5, n.4, p. 98-105, Oct. 2003.

*Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR-6023**: informação e documentação-referências-elaboração. Rio de Janeiro. 2002. 24v.

6. ARNETT, F.C.; EDWORTHY, S.M.; BLOCH, D.A.; MCSHANE, D.J.; FRIES, J. F.; COOPER, N.S.; HEALEY, L.A.; KAPLAN, S.R.; LIANG, M.H.; LUTRHA, H.S.; MEDSGER, T.A. JR; MITCHELL, D.M.; NEUSTADT, D.H.; PINALS, R.S.; SCHALLER, J.G.; SHARP, J.T.; WIDER, R.L.; HUNDER, G.G. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.31, n.3 p.315-324, Mar. 1988.
7. BAS, S; GENEVAY, S; MEYER, O; GABAY, C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v.42, n.5, p.677-680, May 2003.
8. BECK, J. D.; SLADE, G.; OFFENBACHER, S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v.23, n.1, p.110-120, June 2000.
9. BEZERRA, M.M.; DE LIMA, V.; ALENCAR, V.B.; VIEIRA, I.B.; BRITO, G.A.; RIBEIRO, R.A.; ROCHA, F.A.. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, Chicago, v.71, n.6, p.1009-1014, June 2000.
10. BINGHAM, C. O. 3rd. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. **J. Rheumatol.**, Toronto, v.65, suppl., p.3-9, Sept. 2002.

11. BIRKEDAL-HANSEN, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. **J. Periodontol.**, Chicago, v.64, suppl. 5, p. 474-484, May 1993.
12. BONFIL, J.J.; DILLIER, F.L.; MERCIER, P.; REVIRON, D.; FOTI, B.; SAMBUC, R.; BRODEUR, J.M.; SEDARAT, C. A "case control" study on the rôle of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.26, n.2, p. 77-84, Feb. 1999.
13. BOUTSI, E.A.; PAIKOS, S.; DAFNI, U.G.; MOUTSOPOULOS, H.M.; SKOPOULI, F.N. Dental and periodontal status of Sjogren's syndrome. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.27, n.4, p.231-234, Apr. 2000.
14. BOZKURT, F.Y.; BERKER, E.; AKKUS, S.; BULUT, S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.71, n.1, p.1756-1760, Nov. 2000.
15. BUCHS, N.; DI GIOVINE, F.S.; SILVESTRI, T.; VANNIER, E., DUFF G.W.; MIOSSEC, P. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. **Genes Immunol.**, Hampshire, v.2, n.4, p. 222-228, June 2001.
16. BULMAN, J.S.; OSBORN, J.F. Measuring diagnostic consistency. **Br. Dent. J.**, London, v.166, n.10, p. 377-381, May 1989.

17. CALSINA, G.; RAMON, J.M.; ECHEVERRIA, J.J. Effects of smoking on periodontal tissues. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.29, n.8, p.771-776, Aug. 2002.
18. CARROLL, G.C.; SEBOR, R.J. Dental flossing and its relationship to transient bacteremia. **J. Periodontol.**, Chicago, v.51, n.12, p.691-692, Dec. 1980.
19. CARVALHO, M.A.P.; XAVIER, A.J.D. In: MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. **Reumatologia – diagnóstico e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro:MEDSI, 2001. cap.20, p.371-389.
20. CHOY, E.H., SCOTT, D.L. Prognostic markers in rheumatoid arthritis and classification of antirheumatic therapies. **Drugs**, Auckland, v.50 suppl 1, p.15-25, 1995.
21. CHRISTENSEN, L.B.; PETERSEN, P.E.; THORN, J.J.; SCHIODT, M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjogren syndrome. **Acta Odontol. Scand.**, Stockholm, v.59, n.3, p.116-120, June 2001.
22. CLARKE, N.G.; HIRSCH, R.S. Personal risk factors for generalized periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.22, n.2, p.136-145, Feb. 1995.
23. COBE, H.M. Transitory bacteremia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.7, p.609-615, 1954
24. COLOMBO, A.P.; TELES, R.P.; TORRES, M.C.; SOUTO, R.; ROSALEM, W.J.; MENDES, M.C.; UZEDA, M. Subgingival microbiota of Brazilian subjects with untreated chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.73, n.4, p.360-369, Apr. 2002.

25. COMBE, B.; CANTAGREL, A.; GOUPILLE, P.; BOZONNAT, M.C.; SIBILIA, J.; ELIAOU, J.F.; MEYER, O.; SANY, J.; DUBOIS, A.; DAURES, J.P.; DOUGADOS, M. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, Toronto, v.30, n.11, p.2344-2349, Nov. 2003.
26. COMBE, B.; DOUGADOS, M.; GOUPILLE, P.; CANTAGREL, A.; ELIAOU, J.F.; SIBILIA, J.; MEYER, O.; SANY, J.; DAURES, J.P.; DUBOIS, A. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.44, n.8, p.736-743, Aug. 2001.
27. COMBE, B.; ELIAOU, J.F.; DAURES, J.P.; MEYER, O.; CLOT, J.; SANY, J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage. **Br. J. Rheumatol.**, London, v.34, n.6, p.529-534, June 1995.
28. CRAIG, R.G.; YIP, J.K.; SO, M.K.; BOYLAN, R.J.; SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.7, p.1007-1016, July 2003.
29. CVETKOVIC, J.T.; WALLBERG-JONSSON, S.; STEGMAYR, B.; RANTAPAA-DAHLQVIST, S.; LEFVERT, A.K. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of the TNF-alpha, IL-1beta, and IL-1Ra genes. **J. Rheumatol.**, Toronto, v.29, n.2, p.212-219, Feb. 2002.

30. DANIEL, M.A.; MCDONALD, G.; OFFENBACHER, S.; VAN DYKE, T.E.
Defective chemotaxis and calcium response in localized juvenile periodontitis neutrophils. **J. Periodontol.**, Chicago, n.64, v.7, p.617-621, July 1993.
31. DORAN, M.F.; CROWSON, C.S.; POND, G.R.; O'FALLON, W.M.; GABRIEL, S.E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.46, n.9, p.2287-2293, Sept. 2002.
32. DORAN, M.F.; CROWSON, C.S.; POND, G.R.; O'FALLON, W.M.; GABRIEL, S.E. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.46, n.9, p. 2294-2300, Sept. 2002.
33. DROSSAERS-BAKKER, K.W.; ZWINDERMAN, A.H.; VLIELAND, T.P.; VAN ZEBEN, D.; VOS, K.; BREEDVELD, F.C.; HAZES, .JM. Long-term outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.47, n.4, p.383-390, Aug. 2002.
34. DYER, J.K.; PECK, M.A.; REINHARDT, R.A.; DUCKWORTH, W.C.; BOOTH, S.J., SEYMOUR, G.J.; PATIL, K.D. HLA-D types and serum IgG responses to *Capnocytophaga* in diabetes and periodontitis. **J. Dent. Res.**, Chicago, v.76, n.12, p.1825-1832, Dec. 1997.
35. EL DESOKY, E. S. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: an overview. **Current Therapeutic Research**, Nova York, v.62, n.2, p.92-112, Feb. 2001.
36. FELDMAN, M.; BRENNAN, F.M.; MAINI, R.N. Role of cytokines in rheumatoid Arthritis. **Annu. Rev. Immunol.**, Palo Alto, v.14, p.397-440, 1996.

37. FIRATLI, E.; KANTARCI, A.; CEBECI, I.; TANYERI, H.; SONMEZ, G.; CARIN, M.; TUNCER, O. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. **J. Clin. Periodontol.** , Copenhagen, v.23, n.6, p.563-566, June 1996.
38. GABRIEL, S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.27, n.2, p.269-281, May 2001.
39. GARGIULO Jr., A.V.; ROBINSON, J.; TOTO, P.D.; GARGIULO, A.W. Identification of rheumatoid factor in periodontal disease. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 53, n.9, p.568-577, Sept. 1982.
40. GARGIULO Jr., A.V., TOTO, P.D.; ROBINSON, J.A.; GARGIULO, A.W. Latex slide agglutination vs. ELISA system. Rheumatoid factor detection in inflamed human gingiva. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.20, n.1, p.31-34, Jan. 1985.
41. GARRISON, S.W.; NICHOLS, F.C. LPS-elicited secretory responses in monocytes: Altered release of PGE2 but not IL-1- β in patients with adult periodontitis. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.24, n.2, p.88-95, Mar. 1989.
42. GEERTS, S.O.; NYS, M.; DE, M.P.; CHARPENTIER, J.; ALBERT, A.; LEGRAND, V.; ROMPEN, E.H. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. **J. Periodontol.**, Chicago, v.73, n.1, p.73-78, Jan. 2002.
43. GENCO, R.J.; GROSSI, S.G. Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease? **Compend. Contin. Educ. Dent.** v.22, suppl., p.S23-S29, 1998.

44. GLEISSNER, C.; WILLERSHAUSEN, B.; KAESSER, U. & BOLTEN, W. W. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis. **Eur. J. Med. Res.**, Munich, v.3, n.8, p.387–392, Aug. 1998.
45. GRAVES, D.T.; COCHRAN, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.3, p.391-401, Mar. 2003.
46. GREENWALD, R.A.; KIRKWOOD, K. Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies). **J. Rheumatol.**, Toronto, v.26, n.8, p.1650-1653, Aug. 1999.
47. HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S. Microbial Etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v.5, p.78-111, June 1994.
48. HARA, Y.; KANEKO, T.; YOSHIMURA, A.; KATO, I. Serum rheumatoid factor induced by intraperitoneal administration of periodontopathic bacterial lipopolysaccharide in mice. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.31, n.7, p.502-507, Oct. 1996.
49. HIRSCH, H.Z.; TARKOWSKI, A.; KOOPMAN, W.J.; MESTECKY, J. Local production of IgA- and IgM-rheumatoid factors in adult periodontal disease. **J. Clin. Immunol.**, New York, v.9, n.4, p.273-278, July 1989.
50. HOLZHAUSEN, M.; ROSSA JUNIOR, C.; MARCANTONIO JUNIOR, E.; NASSAR, P.O.; SPOLIDORIO, D.M.; SPOLIDORIO, L.C. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, Chicago, v.73, n.9, p.1030-1036, Sept. 2002.

51. HORIBE, M.; WATANABE, H.; ISHIKAWA, I. Effect of periodontal treatments on serum IgG antibody titers against periodontopathic bacteria. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.22, n.7, p.510-515, July 1995.
52. HURTTIA, H.M.; PELTO, L.M.; LEINO, L. Evidence of an association between functional abnormalities and defective diacylglycerol kinase activity in peripheral blood neutrophils from patients with localized juvenile periodontitis. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.32, n.4, p.401-407 May 1997.
53. IWAMOTO, Y.; NISHIMURA, F.; SOGA, Y.; TAKEUCHI, K.; KURIHARA, M.; TAKASHIBA, S.; MURAYAMA, Y. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.8, p.1231-1236, Aug. 2003.
54. JEFFCOAT, M.K.; LEWIS, C.E.; REDDY, M.S.; WANG, C.Y.; REDFORD, M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v. 23, n.1, p.94-102, June 2000.
55. KÄBER, U.R.; GLEISSNER, C.; DEHNE, F.; MICHEL, A.; WILLERSAUSEN-ZÖNNCHEN, B.; BOLTEN, W.W. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.40, n.12, p.2248-2251, Dec. 1997.
56. KAIJZEL, E.L.; VAN DONGEN, H.; BAKKER, A.M.; BREEDVELD, F.C.; HUIZINGA, T.W.J.; VERWEIJ, C.L. Relationship of polymorphisms of the Interleukin-1 gene cluster to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v.59, n.2, p.122-126, Feb. 2002.

57. KANTARCI, A., OYAIZU, K.; VAN DYKE, T.E. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.1, p.66-75, Jan. 2003.
58. KATZ, J.; GOULTSCHIN, J.; BENOLIEL, R.; BRAUTBAR, C. Human Leucocyte Antigen (HLA) DR4. Positive Association with Rapidly Progressive Periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.58, n.9, p.607-610, Sept. 1987.
59. KERDVONGBUNDIT, V.; WIKESJO, U.M. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. **J. Periodontol.**, Chicago, v.71, n.3, p.433-437, Mar. 2000.
60. KINANE, D.F.; MARSHALL, G.J. Periodontal manifestations of systemic disease. **Aust. Dent. J.**, Sydney, v.46, n.1, p.2-12, Mar. 2001.
61. KINANE, D. F.; LOWE, G. D. O. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v.23, n.1, p.121-126, June 2000.
62. KINIKLI, G.; ATES, A.; TURGAY, M.; AKAY, G.; KINIKLI, S.; TOKGOZ, G. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis in Turkey. **Scand. J. Rheumatol.**, Oslo, v.32, n.5, p.277-280, May 2003.
63. KOJIMA, T.; YANO, K., ISHIKAWA, I. Relationship between serum antibody levels and subgingival colonization of Porphyromonas gingivalis in patients with various types of periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.68, n.7, p.618-625, July 1997.

64. KORNMAN, K. S.; CRANE, A.; WANG, H. Y.; DI GIOVINE, F. S.; NEWMAN, M. G.; PIRK, F. W. & WILSON, T. G. The IL-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.24, n.1, p.72-77, Jan. 1997.
65. KRISTORFFERSEN, T.; TONDER, O. Anti-immunoglobulin activity in inflamed gingiva. **J. Dent. Res.**, Chicago, v.52, p.991, 1973. Abstract 19.
66. KURU, B.; MCCULLOUGH, M.J.; YILMAZ, S.; PORTER, S.R. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjogren syndrome patients. **J. Clin. Periodontol.**, v.29, n.2, p.92-102, Feb. 2002.
67. LEE, J.W.; CHOI, B.K.; YOO, Y.J.; CHOI, S.H.; CHO, K.S.; CHAI, J.K.; KIM, C.K. Distribution of periodontal pathogens in Korean aggressive periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.9, p.1329-1335, Sept. 2003.
68. LIEBANA, J.; CASTILLO, A. Physiopathology of primary periodontitis associated with plaque. Microbial and host factors. A review. Part 2. **Aust. Dent. J.**, Sydney, v.39, n.5, p.310-315, Oct. 1994.
69. LINDQVIST, E.; JONSSON, K.; SAXNE, T.; EBERHARDT, K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, Londres, v.62, n.7, p.611-616, July 2003.
70. LINOS, A.; WORTHINGTON, J.W.; O'FALLON, W.M., KURLAND, L.T. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.111, n.1, p.87-98, Jan. 1980.

71. LO, Y.J.; LIU, C.M.; WONG, M.Y.; HOU, L.T.; CHANG, W.K. Interleukin β secreting-cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients. **Cytokine**, San Diego, v.11, n.8, p.626-633, Aug. 1999.
72. LÖE, H.; ANERUD, A.; BOYSEN, H.; MORRISON, E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.13, n.5, p.431-445, May 1986.
73. LOHINAI, Z.; STACHLEWITZ, R.; SZEKELY, A.D.; FEHER, E.; DEZSI, L.; SZABO, C. Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. **Life Sci.**, Oxford, v.70, n.3, p.279-290, Dec. 2001.
74. MACHUCA, G.; ROSALES, I.; LACALLE, J.R.; MACHUCA, C.; BULLON, P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. **J. Periodontol.**, Chicago, v.71, n.1, p.73-78, Jan. 2000.
75. MACHULLA, H.K.; STEIN, J.; GAUTSCH, A.; LANGNER, J.; SCHALLER, H.G.; REICHERT, S. HLA-A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5, DQB1 in German patients suffering from rapidly progressive periodontitis (RPP) and adult periodontitis (AP). **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.29, n. 6, p. 573-579, June 2002.
76. MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J.P.; FAHMI, H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. **Semin. Arthritis Rheum.**, Philadelphia, v.33, n.3, p.155-167, Dec. 2003.

77. MARTINEZ-CANUT, P.; LORCA, A.; MAGAN, R. Smoking and periodontal disease severity. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.22, n.10, p.743-749, Oct. 1995.
78. MARUGAME, T.; HAYASAKI, H.; LEE, K.; EGUCHI, H.; MATSUMOTO, S. Alveolar bone loss associated with glucose tolerance in Japanese men. **Diabet Med.**, Oxford, v.20, n.9, p.746-751, Sept. 2003.
79. MCCOY, J.M.; WICKS, J.R.; AUDOLY, L.P. The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **J. Clin. Invest.**, New Haven, v.110, n. 5, p.651–658, Sept. 2002.
80. MERCADO, F.B.; MARSHALL, R.I.; BARTOLD, P.M. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.30, n.9, p.761–772, Sept. 2003.
81. MERCADO, F.B.; MARSHALL, R.I.; KLESTOV, A.C.; BARTOLD, P.M. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.72, n.6, p.779-787, June 2001.
82. MERCADO, F.; MARSHALL, R.I.; KLESTOV, A.C.; BARTOLD, P.M. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.27, n.4, p.267-272, Apr. 2000.
83. MILICIC, A.; LEE, D.; BROWN, M.A.; DARKE, C.; WORDSWORTH, B.P. HLA-DR/DQ haplotype in rheumatoid arthritis: novel allelic associations in UK Caucasians. **J. Rheumatol.**, Oslo, v. 29, n.9, p.1821-1826, Sept. 2002.

84. MOMBELLI, A. The role of dental plaque in the initiation and progression of periodontal diseases. In: Lang, N et al. **Proceedings of the European Workshop on Mechanical Plaque Control**. Quintessence: Berlin, 1998. p. 85-97.
85. MOMBELLI, A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.9, suppl. 1, p.6-10, 2003.
86. MOMBELLI, A.; CASAGNI, F.; MADIANOS, P.N. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.29, suppl.3, p.10-21, 2002. Discussion.
87. MORI, Y.; KITAMURA, A.; SONG, Q.H.; KOBAYASHI, T.; UMEMURA, S.; CYONG, J.C. A new murine model for atherosclerosis with inflammation in the periodontal tissue induced by immunization with heat shock protein 60. **Hypertens. Res.**, Toyonaka, v.23, n.5, p.475-481, Sept. 2000.
88. NAKAGAWA, S.; MACHIDA, Y.; NAKAGAWA, T.; FUJII, H.; YAMADA, S.; TAKAZOE, I.; OKUDA, K. Infection by Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans, and antibody responses at different ages in humans. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.29, n.1, p.9-16, Jan. 1994.
89. NG, V.W.; BISSADA, N.F. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.69, n.7, p.772-776, July 1998.
90. NOACK, B.; GENCO, R.J.; TREVISAN, M.; GROSSI, S.; ZAMBON, J.J.; DE NARDIN, E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J. Periodontol.**, Chicago, v.72, n.9, p.1221-1227, Sept. 2001.

91. NOVAK, M.J.; POLSON, A.M.; FREEMAN, E. Effects of gold salts on experimental periodontitis. I. Histometric evaluation of periodontal destruction. **J. Periodontol.**, Chicago, v.55, n.2, p.69-77, Feb. 1984.
92. O'DELL, J.R. Is there a role for antibiotics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. **Drugs**, Auckland, v.57, n.3, p.279-282, Mar. 1999.
93. OFFENBACHER, S.; HEASMAN, P.A.; COLLINS, J.G. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. **J. Periodontol.**, Chicago, v.64, suppl. 5, p.432-444, May 1993.
94. OHYAMA, H.; TAKASHIBA, S.; OYAIZU, K.; NAGAI, A.; NARUSE, T.; INOKO, H.; KURIHARA, H.; MURAYAMA, Y. HLA Class II genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. **J. Periodontol.**, Chicago, v.67, n.9, p.888-894, Sept. 1996.
95. OKADA, Y.; NAGASE, H.; HARRIS Jr., E.D. Matrix metalloproteinases 1, 2 and 3 from rheumatoid synovial cells are sufficient to destroy joints. **J. Rheumatol.**, Oslo, v.14, sp. iss., p.41-42, 1987.
96. OTTERNESS, I.G. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, Philadelphia, v. 24, n.2, p.91-104, Oct. 1994.
97. PAGE, R.C. The patobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v.3, n.1, p.108-120, July 1998.

98. PAQUETTE, D.W. The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. **J. Int. Acad. Periodontol.**, London, v.4, n.3, p.101-109, July 2002.
99. POLSON, A.M.; NOVAK, M.J.; FREEMAN, E. Effects of gold salts on experimental periodontitis. II. Cell population characteristics. **J. Periodontol.**, Chicago, v.55, n.2, p. 78-85, Feb. 1984.
100. RAVALD, N.; LIST, T. Caries and periodontal conditions in patients with primary Sjogren's syndrome. **Swed. Dent. J.**, Stockholm; v.22, n.3, p.97-103, June 1998.
101. RICHARDSON, C.; EMERY, P. Laboratory markers of disease activity. **J. Rheumatol.**, Oslo, v.44, suppl., p.23-30, Mar. 1996.
102. ROBINSON, D.R.; TASHJIAN Jr., A.H., LEVINE, L. Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis. **J. Clin. Invest.**, New Haven, v.56, n.5, p.1181-1188, Nov. 1975.
103. ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Imunodeficiências secundárias. In: _____ . **Imunologia**, 5 ed, São Paulo:Manole, 1999. cap. 22, p.293-300.
104. 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.**, Copenhagen, v.24, n.1, p.8-16, Jan. 1997.

105. SCHIODT, M.;CHRISTENSEN, L.B.; PETERSEN, P.E.; THORN, J.J.
Periodontal disease in primary Sjogren's syndrome. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.7,
n.2, p.106-108, Mar. 2001.
106. SCOTT, D.L. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. **Rheumatology**
(**Oxford**), Oxford, v.39, suppl.1, p.24-29, June 2000.
107. SILVER, J.D.; MARTIN, A.W.; MACBRIDE, B.C. Experimental transient
bacteraemias in human subjects with varying dregrees of plaque accumulation ans
gingival inflammation. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.4, p.92-99, 1977.
108. SJÖSTROM, L.; LAURELL, L.; HUGOSON, A.; HAKANSSON, J.P.
Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. **Community Dent.**
Oral Epidemiol., Copenhagen, v.17, n.5, p.234-236, Oct. 1989.
109. SLOTS, J.; FEIK, D.; RAMS, T.E. Age and sex relationship of superinfecting
microorganism in periodontitis patients. **Oral Microbiol. Immunol.**,
Copenhagen, v.5, n.6, p.305-308, Dec. 1990.
110. SMOLENSKA, Z.; KAZNOWSKA, Z.; ZAROWNY, D., et al. Effect of
methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid
arthritis. **Rheumatology**, New York, v.38, n.10, p.997-1002, Oct. 1999.
111. SUZAWA, T.; MIYAURA, C.; INADA, M.; MARUYAMA, T.; SUGIMOTO,
Y.; USHIKUBI, F.; ICHIKAWA, A.; NARUMIYA, S.; SUDA, T. The role of
prostaglandin E receptor subtypes (EP1, EP2, EP3, and EP4) in bone resorption:
an analysis using specific agonists for the respective EPs. **Endocrinology**,
Baltimore, v.141, n.4, p.1554-1559, Apr. 2000.

112. SYMMONS, D.P. Mortality in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol.**, Oxford, v.27, suppl. 1, p.44-54, 1988.
113. TAKASHIBA, S.; NARUISHI, K.; MURAYAMA, Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.1, p.103-110, Jan. 2003.
114. TAKASHIBA, S.; NOJI, S.; NISHIMURA, F.; OHYAMA, H.; KURIHARA, H.; NOMURA, Y.; TANIGUCHI S, MURAYAMA Y. Unique intronic variations of HLA-DQ beta gene in early-onset periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.65, n.5, p.379-386, May 1994.
115. TAKASHIBA, S.; OHYAMA, H.; OYAIZU, K.; KOGOE-KATO, N.; MURAYAMA, Y. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.34, n.7, p.374-378, Oct. 1999.
116. TAKEUCHI, Y.; UMEDA, M.; ISHIZUKA, M.; HUANG, Y.; ISHIKAWA, I. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Japanese population. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.10, p.1460-1469, Oct. 2003.
117. THÉ, J.; EBERSOLE, J.L. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. **J. Clin. Immunol.**, New York, v.11, n.3, p.132-142, May 1991.
118. TOLO, K.; JORKJEND, L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.17, n.5, p.288-291, May 1990.

119. TUGWELL, P.; PINCUS, T.; YOCUM, D.; et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 333, n.3, p.137-141, July 1995.
120. VAN DEN BERG, W.B.; BRESNIHAN, B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-I. **Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.** , London, v.13, n.4, p.577-597, Dec. 1999.
121. VAN DER HEIJDE, D.M.; VAN RIEL, P.L.; VAN LEEUWEN, M.A.; VAN T HOF, M.A.; VAN RIJSWIJK, M.H.; VAN DE PUTTE, L.B. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. **Br. J. Rheumatol.**, Oxford, v.31, n.8, p.519-525, Aug.1992.
122. VAN LEEUWEN, M.A.; WESTRA, J.; VAN RIEL, P.L.; LIMBURG, P.C.; VAN RIJSWIJK, M.H. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? **Scand. J. Rheumatol.**, Oslo, v.24, n.3, p.146-153, 1995.
123. VAN ZEBEN, D., BREEDVELD, F.C. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, Toronto, v.44, suppl., p.31-33, Mar. 1996.
124. VARDAR, S.; BAYLAS, H.; HUSEYINOV, A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago. v.74, n.1, p.57-63, Jan. 2003.

125. VENCOVSKY, J.; MACHACEK, S.; SEDOVA, L.; KAFKOVA, J.; GATTEROVA, J.; PESAKOVA, V.; RUZICKOVA, S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, Londres, v.62, n.5, p.427-430, May 2003.
126. VITTECOQ, O.; POUPLIN, S.; KRZANOWSKA, K.; JOUEN-BEADES, F.; MENARD, J.F.; GAYET, A.; DARAGON, A.; TRON, F.; LE LOET, X. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v.42, n.8, p.939-946, Aug. 2003.
127. WACTAWSKI-WENDE, J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v.6, n.1, p.197-208, Dec. 2001.
128. WAGNER, U.; KALTENHAUSER, S.; PIERER, M.; SEIDEL, W.; TROLTZSCH, M.; HANTZSCHEL, H.; KALDEN, J.R., WASSMUTH, R. Prospective analysis of the impact of HLA-DR and -DQ on joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v.42, n.4, p.553-562, Apr. 2003.
129. WEYANT, R.J.; PEARLSTEIN, M.E.; CHURAK, A.P.; FORREST, K.; FAMILI, P.; CAULEY, J.A. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. **J. Periodontol.**, v.70, n.9, p.982-991, Sept.1999.
130. WILDER RL, CROFFORD LJ. Do infectious agents cause rheumatoid arthritis? **Clin. Orthop.**, Philadelphia, v.265, p.36-41, Apr. 1991.

131. WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S. Periodontal Medicine: the emergence of a new branch in periodontology. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v.23, p.9-12, June 2000.
132. WILLIAMS, R.C.; JEFFCOAT, M.K.; HOWELL, T.H.; ROLLA, A.; STUBBS, D.; TEOH, K.W.; et al.. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. **J. Periodontol.**, Chicago, v.60, p.485-490, 1989.
133. WORDSWORTH, B.P.; LANCHBURY, J.S.; SAKKAS, L.I.; WELSH, K.I.; PANAYI, G.S.; BELL, J.I. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, Washington DC, v.86, n.24, p.10049-10053, Dec. 1989.
134. YAVUZYILMAZ, E.; YAMALIK, N.; ÇALGÜNER, M.; ERSOY, F.; BAYKARA, M.; YENIAY, I. Clinical and imunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. **J. Nihon Univ. Sch. Dent.**, Tokyo, v.34, p.89-95, 1992.
135. YOSHINARI, N.; KAMEYAMA, Y.; AOYAMA, Y.; NISHIYAMA, H.; NOGUCHI, T. Effect of long-term methotrexate-induced neutropenia on experimental periodontal lesion in rats. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.29, n.6, p.393-400, Nov. 1994.

ISHI, E.P. **Condição periodontal em pacientes com artrite reumatóide**. 2004. 117f. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2004.

RESUMO

Tendo em vista que existem controvérsias na literatura quanto à existência de associação entre a doença periodontal e a artrite reumatóide e que as metodologias empregadas são tão diversas quanto os seus resultados e conclusões, este estudo transversal teve por objetivo avaliar a condição periodontal em portadores de artrite reumatóide e verificar se existe associação entre essas duas condições. Para isso, foram aplicados questionários de saúde geral e bucal, e foi realizado o exame periodontal em 49 portadores de artrite reumatóide e em 22 indivíduos não portadores de artrite reumatóide ou qualquer outra doença auto-imune. Fumantes e portadores de diabetes mellitus foram excluídos deste estudo. Os resultados indicaram que portadores de artrite reumatóide possuem menor número de dentes na cavidade bucal, apresentam maior extensão de placa bacteriana e maior proporção de sítios com perda de inserção periodontal avançada do que os indivíduos não portadores de artrite reumatóide. Apesar da maior extensão de placa bacteriana dentre portadores de artrite reumatóide, a porcentagem de sítios que apresentaram sangramento marginal foi semelhante nos dois grupos, provavelmente devido ao uso de drogas antiinflamatórias e drogas de base, imunoreguladoras. Além disso, portadores de artrite reumatóide que utilizavam a associação de drogas de base apresentaram menor perda de inserção periodontal

do que aqueles que não utilizavam a associação dessas drogas. Os resultados do estudo sugerem que existe associação entre periodontite e artrite reumatóide e que novos estudos serão necessários para identificar os fatores presentes nos portadores de artrite reumatóide que predisõem esses indivíduos a uma maior perda de inserção periodontal.

PALAVRAS-CHAVE:

1. Periodontite – Etiologia 2. Artrite reumatóide.

ISHI, E.P. Periodontal conditions in rheumatoid arthritis patients. 2004. 117f.
Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2004.

ABSTRACT

There are controversies in the literature concerning the association between periodontal disease and rheumatoid arthritis. There are no consistent methodologies and results. The aim of this cross-sectional study was to assess periodontal condition in rheumatoid arthritis patients and verify if there is an association between these two conditions. We have produced general and dental health questionnaires and periodontal examination was achieved in 49 rheumatoid arthritis patients and 22 healthy individuals. Smokers and diabetes mellitus patients were excluded of the sample. Our results indicated that rheumatoid arthritis patients had lesser remaining teeth, higher extension of dental plaque and higher proportion of sites presenting advanced attachment loss than controls. Although rheumatoid arthritis patients had higher extension of dental plaque than the control group, gingival bleeding was similar between them, maybe because of the fact that rheumatoid arthritis patients take anti-inflammatory and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for their treatment. Rheumatoid arthritis patients who were taking an association of two or more disease-modifying antirheumatic drugs had lesser attachment loss than patients that were

taking only one of these drugs. Our results suggest that there is an association between periodontitis and rheumatoid arthritis and that more studies are required to identify specific risk factors for attachment loss in rheumatoid arthritis patients.

KEY WORDS:

1. Periodontitis – Etiology
2. Rheumatoid Arthritis.

Apêndices

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da tabela 6 - Distribuição de frequência de indivíduos conforme o índice de placa.

	Lin : Col	Qui-Quadrado	GL	(p)
Partição 1	2:2	0.0522	1	0.8193
Partição 2	3:2	5.2582	1	0.0220
Partição 3	2:3	0.0031	1	0.9558
Partição 4	3:3	13.9036	1	0.0002
Partição 5	2:4	0.0026	1	0.9592
Partição 6	3:4	4.3006	1	0.0381
Partição 7	2:5	0.0495	1	0.8240
Partição 8	3:5	1.3095	1	0.2525
Total	3x4	24.8692	6	0.0016

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da tabela 7 - Distribuição de frequência de indivíduos conforme o índice gengival.

	Lin : Col	Qui-Quadrado	GL	(p)
Partição 1	2:2	0.1824	1	0.6693
Partição 2	3:2	0.4840	1	0.4866
Total	3x2	0.6664	2	0.7166

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da tabela 9 - Distribuição de frequência de sítios pelo grau de perda de inserção.

	<i>Lin : Col</i>	<i>Qui-Quadrado</i>	<i>GL</i>	<i>(p)</i>
Partição 1	2 : 2	0.5449	1	0.4604
Partição 2	3 : 2	0.2068	1	0.6493
Partição 3	2 : 3	0.0010	1	0.9746
Partição 4	3 : 3	14.0790	1	0.0002
Total =	3 x 3	14.8318	4	0.0051

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da tabela 11 - Distribuição de frequência de indivíduos conforme a média de perda de inserção.

	<i>Lin : Col</i>	<i>Qui-Quadrado</i>	<i>GL</i>	<i>(p)</i>
Partição 1	2:2	0.0088	1	0.9255
Partição 2	3:2	15.9645	1	0.0001
Partição 3	2:3	0.1566	1	0.6923
Partição 4	3:3	4.5176	1	0.0335
Partição 5	2:4	0.0333	1	0.8552
Partição 6	3:4	0.5093	1	0.4755
Total	3x4	21.1901	6	0.0017

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da tabela 12 - Distribuição de freqüência de sítios pelo grau de perda de inserção entre portadores de artrite reumatóide que utilizam associação de drogas de base e de portadores de artrite reumatóide que não utilizam associação de drogas de base.

	<i>Lin : Col</i>	<i>Qui-Quadrado</i>	<i>GL</i>	<i>(p)</i>
Partição 1	2 : 2	16,2880	1	0,0001
Partição 2	2 : 3	32,1181	1	0,0000
Total =	2 x 3	48,4061	2	0.0000

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da Tabela 14 - Distribuição de freqüência de sítios pelo grau de perda de inserção entre o grupo teste com idade pareada que não utilizam associação de drogas de base e do grupo controle.

	<i>Lin : Col</i>	<i>Qui-Quadrado</i>	<i>GL</i>	<i>(p)</i>
Partição 1	2 : 2	3,8505	1	0,0497
Partição 2	2 : 3	35,1317	1	0,0000
Total =	2 x 3	38,9822	2	0.0000

Tabela de partição do teste do qui-quadrado da tabela 16 - Distribuição de frequência de sítios pelo grau de perda de inserção entre o grupo teste com idade pareada que utilizam associação de drogas de base e do grupo controle.

	<i>Lin : Col</i>	<i>Qui-Quadrado</i>	<i>GL</i>	<i>(p)</i>
<i>Partição 1</i>	2 : 2	3,4728	1	0,0624
<i>Partição 2</i>	2 : 3	0,0208	1	0,8852
<i>Total =</i>	2 x 3	3,4936	2	0,1743

Anexo 1 – Documento de aprovação do protocolo de pesquisa pelo comitê de ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

Anexo 2 - Critérios revisados pelo Colégio Americano de Reumatologia para classificação de artrite reumatóide

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
RIGIDEZ MATINAL	Deverá ter duração mínima de 60 minutos até a melhora máxima
ARTRITE DE 3 OU MAIS ÁREAS ARTICULARES	Pelo menos 3 articulações diferentes, acometidas simultaneamente, com edema ou efusão, vistos por médico
ARTRITE DE ARTICULAÇÕES DAS MÃOS	Pelo menos 1 articulação edemaciada, em punhos, MCFs ou IFPs
ARTRITE SIMÉTRICA	Envolvimento bilateral simultâneo (acometimento de articulações IFPs, MCPs e MTFs é aceitável sem simetria absoluta)
NÓDULOS REUMATÓIDES	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras, ou em regiões justo-articulares, observados por médico
FATOR REUMATÓIDE	Demonstração do fator reumatóide por qualquer método que seja positivo em menos que 5% dos controles normais
ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS	Alterações típicas, vistas em PA, de mãos e punhos, que incluem: osteopenia periarticular e erosões ósseas

Abreviaturas: MCFs – articulações metacarpofalangeanas; IFPs – articulações falangeanas proximais; MTFs – articulações metatarsofalangeanas; PA – pósterio-anterior.

Anexo 3 - Convite entregue aos portadores de artrite reumatóide

Olá,

meu nome é Eduardo de Paula Ishi. Esse é um convite para que você participe de um estudo que vai verificar as condições periodontais (gengivas) em pacientes portadores de artrite reumatóide. Será realizado um exame bucal completo (**você não vai sentir dor**), e ficará sabendo se tem alguma doença bucal. Você poderá levar uma cópia deste exame o que pode facilitar o trabalho do seu Dentista.

Além disso você estará colaborando para que possamos entender melhor as doenças o que poderá facilitar o controle ou a cura destas doenças.

A única coisa de que você precisará é de aproximadamente 1 hora para que possamos preencher um questionário e realizar o exame bucal.

Para maiores informações fale com o seu médico.

Agradecemos sua colaboração.

Anexo 4 - convite entregue aos doadores de sangue.

Olá, como vai?

Gostaria de convidá-la a participar como voluntário de um estudo que estou desenvolvendo na UNESP, na Faculdade de Odontologia. Neste estudo vamos verificar as condições de sua gengiva. Não serão feitos procedimentos que cause dor. Você poderá levar uma cópia do seu exame e for detectada alguma doença bucal, você será encaminhada para os Serviços da Faculdade de Odontologia de Araraquara ou para seu Dentista.

Se você concordar em participar, realizarei, na Faculdade de Odontologia, um exame bucal completo. Você responderá também a um questionário. Isto durará aproximadamente 1 hora. O exame será feito, na disciplina de Periodontia, no 2º andar do prédio da Odonto. Para agendar sua consulta fale com a Sr^a Maria do Rosário, pessoalmente ou pelo telefone 201-6360. É importante que você mencione o meu nome e que vai participar da pesquisa. Meu nome é Eduardo Ishi, sou aluno de Pós-Graduação da Periodontia.

Por favor, apresente esta carta no momento do agendamento e da consulta. Para maiores informações, entre em contato.

Agradeço sua colaboração

Eduardo Ishi

Anexo 5 - Convite entregue às funcionárias da UNESP.

Olá, como vai?

Meu nome é Eduardo de Paula Ishi, sou Cirurgião-Dentista e aluno de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP. Este é um convite dirigido às funcionárias do Campus da UNESP de Araraquara, para participar do meu trabalho de pesquisa, orientado pela profa. Dra. Mirian Aparecida Onofre do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, que vai verificar as condições periodontais (gengivas) em mulheres. Não serão realizados procedimentos que cause dor. Você poderá levar uma cópia exame bucal e caso seja detectada alguma doença, você será encaminhada aos Serviços da Faculdade de Odontologia de Araraquara ou para o seu Dentista.

Se você concordar em participar, realizarei, na Faculdade de Odontologia, um exame bucal completo. Você responderá também a um questionário. Isto durará aproximadamente 1 hora. O exame será feito na Disciplina de Periodontia, no segundo andar da Faculdade de Odontologia. Para agendar sua consulta fale com a Sr^a Maria do Rosário, pessoalmente ou pelo telefone 201-6360. É importante que você mencione o meu nome e que vai participar da pesquisa.

Por favor, apresente esta carta no momento do agendamento e da consulta. Para maiores informações, entre em contato.

Agradeço sua colaboração

Eduardo de Paula Ishi

Anexo 6 - Convite entregue às funcionárias da UICAMP.

Olá, como vai?

Meu nome é Eduardo de Paula Ishi, sou Cirurgião-Dentista e aluno de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP. Este é um convite dirigido às funcionárias da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para participar do meu trabalho de pesquisa, que vai verificar as condições periodontais (gengivas) em mulheres. Este trabalho é realizado sob a orientação do Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo, da Disciplina de Reumatologia da FCM-UNICAMP. Não serão realizados procedimentos que cause dor. Você poderá levar uma cópia do exame bucal e caso seja detectada alguma doença, você será encaminhada aos Serviços de Odontologia da Faculdade e região ou para o seu Dentista.

Se você concordar em participar, realizarei no Ambulatório de Odontologia da FCM, um exame bucal completo. Você responderá também a um questionário. Isto durará aproximadamente 1 hora. O Ambulatório de Odontologia da FCM fica no terceiro andar do Hospital Universitário, seguindo a faixa vermelha (no mesmo corredor do agendamento). Para agendar sua consulta fale com a Elisa ou Dirce, funcionárias da Reumatologia. É importante que você mencione o meu nome e que vai participar da pesquisa.

Por favor, apresente esta carta no momento do agendamento e da consulta. Para maiores informações, entre em contato.

Agradeço sua colaboração

Eduardo de Paula Ishi

Anexo 7 – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo teste.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“CONDIÇÕES CLÍNICAS DO PERIODONTO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Pesquisador: CD Eduardo de Paula Ishi

Eu: _____
 idade _____ RG.nº _____ profissão: _____
 Morador (a) à: _____ cidade: _____; *paciente do Ambulatório de Artrite Reumatóide da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp, prontuário nº _____* autorizo, voluntariamente, o CD Eduardo de Paula Ishi, pós-graduando da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP a realizar em minha pessoa questionário de saúde e exame bucal para verificar se há lesões bucais e doença periodontal. Fui informado que o objetivo da pesquisa clínica é avaliar a condição periodontal em portadores de artrite reumatóide e em indivíduos sistemicamente saudáveis. Para avaliar esta associação, além do questionário de saúde e exame bucal, serão realizadas as seguintes avaliações: índice de placa bacteriana visível, índice de sangramento gengival marginal, determinação do nível das estruturas de suporte de meus dentes, determinação do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO) para avaliar minha condição bucal. Estou ciente também de que os resultados dos exames de sangue: hemograma, VHS, proteína C reativa e fator reumatóide realizadas pelo Ambulatório de Artrite Reumatóide como parte do protocolo de acompanhamento reumatológico, serão utilizadas nesta pesquisa, confrontando-se os achados do exame bucal com os achados laboratoriais. Estou ciente de que me submetendo a esses exames estarei exposto (a) a um risco remoto de infecção em uma outra parte do corpo, em decorrência da queda de bactérias na minha corrente sanguínea no caso de eu possuir algum dente com doença periodontal. Estou ciente de que serão seguidas todas as normas de biossegurança e serei submetido (a) a avaliação prévia rigorosa, mediante a aplicação do questionário de saúde e, caso seja constatado alterações ou condições sistêmicas que contra-indiquem o exame para avaliação periodontal, não serei submetido a este procedimento. Como benefício poderei me prevenir ou tratar de alterações bucais e doenças periodontais que venham a ser constatadas. Fui informado (a) de que caso sejam detectadas alterações bucais serei esclarecido sobre a origem e o prognóstico da doença e receberei orientação ou serei encaminhado (a) às clínicas das Faculdades de Odontologia da cidade e região ou ao Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP, devendo seguir as normas de atendimento destes e, que os dados do exame odontológico em mim realizado estarão a disposição dos Cirurgiões-Dentistas que realizarão o atendimento, de modo a facilitar o início do tratamento.

Estou ciente de que tenho a liberdade de me recusar a participar da pesquisa ou de retirar meu consentimento em qualquer fase desta sem penalização. Autorizo que os dados sejam utilizados para pesquisa e sejam publicados em revistas científicas especializadas e/ou apresentados em congressos científicos, desde que a minha identidade seja mantida em sigilo.

Declaro ainda, que todas estas informações me foram explicadas verbalmente, tendo sido usados termos que permitiram o fácil entendimento do conteúdo deste texto, que todas as minhas dúvidas acerca do assunto da pesquisa e dos exames que serão em mim realizados foram esclarecidos e que me serão fornecidas informações atualizadas sempre que desejar.

Data: ____/____/200__

Nome por extenso

Assinatura

Ciente: ____/____/____

CD Eduardo de Paula Ishi
Fone: 16-3324-7952

Prof^ª. Dr^ª. Mirian A. Onofre
Fone: 16- 201-6366

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo
Fone: 19- 3788-7793

Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior
Fone: 16- 201-6375

Anexo 8 – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“CONDIÇÕES CLÍNICAS DO PERIODONTO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Pesquisador: CD Eduardo de Paula Ishi

Eu: _____
 idade _____ RG.nº _____ profissão: _____
 morador(a) à: _____ cidade: _____; doador voluntário de sangue do
 Núcleo de Hemoterapia Faculdade de Ciências Farmacêuticas Unesp Araraquara, prontuário nº _____ autorizo,
 voluntariamente, o CD. Eduardo de Paula Ishi, pós-graduando da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP a
 realizar em minha pessoa questionário de saúde e exame bucal para verificar se há lesões bucais e doença periodontal. Fui
 informado que o objetivo da pesquisa clínica é avaliar a condição periodontal em indivíduos sistemicamente sadios e em
 portadores de artrite reumatóide. Para avaliar esta associação, além do questionário de saúde e exame bucal, serão
 realizadas as seguintes avaliações: índice de placa bacteriana visível, índice de sangramento gengival marginal,
 determinação do nível das estruturas de suporte de meus dentes, determinação do índice de dentes cariados, perdidos e
 obturados (CPO) para avaliar minha condição bucal. Estou ciente de que me submetendo a esses exames estarei exposto (a)
 a um risco remoto de infecção em uma outra parte do corpo, em decorrência da queda de bactérias na minha corrente
 sanguínea no caso de eu possuir algum dente com doença periodontal. Estou ciente de que serão seguidas todas as normas
 de biossegurança e serei submetido (a) a avaliação prévia rigorosa, mediante a aplicação do questionário de saúde e, caso
 seja constatado alterações ou condições sistêmicas que contra-indiquem o exame para avaliação periodontal, não serei
 submetido a este procedimento. Como benefício poderei me prevenir ou tratar de alterações bucais e doenças periodontais
 que venham a ser constatadas. Fui informado (a) de que caso sejam detectadas alterações bucais serei esclarecido sobre a
 origem e o prognóstico da doença e receberei orientação ou serei encaminhado(a) ao Serviço de Medicina Bucal da
 Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP, devendo seguir as normas de atendimento destes e, que os dados do
 exame odontológico em mim realizado estarão a disposição dos cirurgiões-dentistas que realizarão o atendimento, de modo
 a facilitar o início do tratamento.

Estou ciente de que tenho a liberdade de me recusar a participar da pesquisa ou de retirar meu consentimento
 em qualquer fase desta sem penalização. Autorizo que os dados obtidos sejam publicados em revistas científicas
 especializadas e/ou apresentados em congressos científicos, desde que a minha identidade seja mantida em sigilo.

Declaro ainda, que todas estas informações me foram explicadas verbalmente, tendo sido usados termos que
 permitiram o fácil entendimento do conteúdo deste texto, que todas as minhas dúvidas acerca do assunto da pesquisa e dos
 exames que serão em mim realizados foram esclarecidos e que me serão fornecidas informações atualizadas sempre que
 desejar.

Data: ____/____/200__

Nome por extenso

Assinatura

Ciente: ____/____/____

CD Eduardo de Paula Ishi
Fone: 16-3324-7952

Profª. Drª. Mirian A. Onofre
Fone: 16- 201-6366

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo
Fone: 19- 3788-7793

Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior
Fone: 16- 201-6375

Anexo 9 – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“CONDIÇÕES CLÍNICAS DO PERIODONTO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Pesquisador: CD Eduardo de Paula Ishi

Eu: _____
 idade _____ RG.nº _____ profissão: _____
 moradora à: _____ cidade: _____; *funcionária da Universidade Estadual Paulista-UNESP, Campus de Araraquara*, autorizo, voluntariamente, o CD. Eduardo de Paula Ishi, pós-graduando da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP a realizar em minha pessoa questionário de saúde e exame bucal para verificar se há lesões bucais e doença periodontal. Fui informada que o objetivo da pesquisa clínica é avaliar a condição periodontal em indivíduos sistemicamente sadios e em portadores de artrite reumatóide. Para avaliar esta associação, além do questionário de saúde e exame bucal, serão realizadas as seguintes avaliações: índice de placa bacteriana visível, índice de sangramento gengival marginal, determinação do nível das estruturas de suporte de meus dentes, determinação do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO) para avaliar minha condição bucal. Estou ciente de que me submetendo a esses exames estarei exposta a um risco remoto de infecção em uma outra parte do corpo, em decorrência da queda de bactérias na minha corrente sanguínea no caso de eu possuir algum dente com doença periodontal. Estou ciente de que serão seguidas todas as normas de biossegurança e serei submetida a avaliação prévia rigorosa, mediante a aplicação do questionário de saúde e, caso seja constatado alterações ou condições sistêmicas que contra-indiquem o exame para avaliação periodontal, não serei submetida a este procedimento. Como benefício poderei me prevenir ou tratar de alterações bucais e doenças periodontais que venham a ser constatadas. Fui informada de que caso sejam detectadas alterações bucais serei esclarecida sobre a origem e o prognóstico da doença e receberei orientação ou serei encaminhada ao Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP, devendo seguir as normas de atendimento destes e, que os dados do exame odontológico em mim realizado estarão a disposição dos Cirurgiões-Dentista que realizarão o atendimento, de modo a facilitar o início do tratamento.

Estou ciente de que tenho a liberdade de me recusar a participar da pesquisa ou de retirar meu consentimento em qualquer fase desta sem penalização. Autorizo que os dados obtidos sejam publicados em revistas científicas especializadas e/ou apresentados em congressos científicos, desde que a minha identidade seja mantida em sigilo.

Declaro ainda, que todas estas informações me foram explicadas verbalmente, tendo sido usados termos que permitiram o fácil entendimento do conteúdo deste texto, que todas as minhas dúvidas acerca do assunto da pesquisa e dos exames que serão em mim realizados foram esclarecidos e que me serão fornecidas informações atualizadas sempre que desejar.

Data: ____/____/200____

Nome por extenso

Assinatura

Ciente: ____/____/____

CD Eduardo de Paula Ishi

Fone: 16-3324-7952

Profª. Drª. Mirian A. Onofre

Fone: 16- 201-6366

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

Fone: 19- 3788-7793

Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior

Fone: 16- 201-6375

Anexo 10 – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“CONDIÇÕES CLÍNICAS DO PERIODONTO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Pesquisador: CD Eduardo de Paula Ishi

Eu: _____
idade _____ RG.nº _____ profissão: _____
moradora à: _____ cidade: _____; *funcionária da Universidade Estadual de Campinas UNICAMP*, autorizo, voluntariamente, o CD. Eduardo de Paula Ishi, pós-graduando da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP a realizar em minha pessoa questionário de saúde e exame bucal para verificar se há lesões bucais e doença periodontal. Fui informada que o objetivo da pesquisa clínica é avaliar a condição periodontal em indivíduos sistemicamente saudáveis e em portadores de artrite reumatóide. Para avaliar esta associação, além do questionário de saúde e exame bucal, serão realizadas as seguintes avaliações: índice de placa bacteriana visível, índice de sangramento gengival marginal, determinação do nível das estruturas de suporte de meus dentes, determinação do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO) para avaliar minha condição bucal. Estou ciente de que me submetendo a esses exames estarei exposta a um risco remoto de infecção em uma outra parte do corpo, em decorrência da queda de bactérias na minha corrente sanguínea no caso de eu possuir algum dente com doença periodontal. Estou ciente de que serão seguidas todas as normas de biossegurança e serei submetida a avaliação prévia rigorosa, mediante a aplicação do questionário de saúde e, caso seja constatado alterações ou condições sistêmicas que contra-indiquem o exame para avaliação periodontal, não serei submetida a este procedimento. Como benefício poderei me prevenir ou tratar de alterações bucais e doenças periodontais que venham a ser constatadas. Fui informada de que caso sejam detectadas alterações bucais serei esclarecida sobre a origem e o prognóstico da doença e receberei orientação ou serei encaminhada às clínicas das Faculdades de Odontologia da cidade e região ou ao Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara UNESP, devendo seguir as normas de atendimento destes e, que os dados do exame odontológico em mim realizado estarão a disposição dos Cirurgiões-Dentista que realizarão o atendimento, de modo a facilitar o início do tratamento.

Estou ciente de que tenho a liberdade de me recusar a participar da pesquisa ou de retirar meu consentimento em qualquer fase desta sem penalização. Autorizo que os dados obtidos sejam publicados em revistas científicas especializadas e/ou apresentados em congressos científicos, desde que a minha identidade seja mantida em sigilo.

Declaro ainda, que todas estas informações me foram explicadas verbalmente, tendo sido usados termos que permitiram o fácil entendimento do conteúdo deste texto, que todas as minhas dúvidas acerca do assunto da pesquisa e dos exames que serão em mim realizados foram esclarecidos e que me serão fornecidas informações atualizadas sempre que desejar.

Data: ____/____/200__

Nome por extenso

Assinatura

Ciente: ____/____/____

CD Eduardo de Paula Ishi
Fone: 16-3324-7952

Prof^a. Dr^a. Mirian A. Onofre
Fone: 16- 201-6366

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo
Fone: 19- 3788-7793

Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior
Fone: 16- 201-6375

Anexo 11 - Questionário de saúde (geral e bucal) do grupo teste.

NÚCLEO DE HEMOTERAPIA- FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS UNESP FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA - UNESP SERVIÇO DE MEDICINA BUCAL

Ficha nº: _____

Prontuário AR/Unicamp nº: _____

DATA: ____/____/____

Nome: _____

Idade: _____ Datanasc. ____/____/____ Naturalidade _____ Nacionalidade: _____

Estado Civil: 1.Casado ☐ 2.Solteiro ☐ 3.Viúvo ☐ 4.Divorciado ☐ 5.Outros ☐ _____Sexo: 1.Feminino ☐ 2.Masculino ☐Etnia: 1.Branco ☐ 2.Negro ☐ 3.Amarelo ☐ 4.Vermelho ☐ 5. Mestiço ☐ _____Grau de Instrução: 1.Analfabeto ☐ 2.1ºinc. ☐ 3.1ºcomp. ☐ 4.2ºinc. ☐ 5.2ºcomp. ☐ 6.3ºinc. ☐ 7.3ºcomp. ☐

Profissão: _____ Local de Trabalho: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Fone: 0XX _____

QUESTIONÁRIO DE SAÚDE GERAL

1 Está em tratamento ou acompanhamento médico para outras doenças além da AR ? () sim () não

Para que? _____

Frequência? _____

Nome do médico/ especialidade: _____

Data da última visita: _____

2) Faz exames complementares de rotina? () sim () não

Quais? _____

Resultado e data do último exame: _____

Data prevista para o próximo exame _____

3) Está tomando algum medicamento (s), além dos receitados pelo ambulatório de AR? () sim () não

- | | | | |
|--------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------|
| 1) () Hipoglicemiantes | 4) () Insulina | 7) () Anticoagulantes | 10) () Anticonvulsivantes |
| 2) () Anticoncepcionais | 5) () Antialérgicos | 8) () Corticóides | 11) () Outros |
| 3) () Antihipertensivos | 6) () Antibióticos | 9) () Psiquiátricos | 12) () Não soube relatar |
| | | | 13) () Analgésicos/Antinflamatórios |

Qual (ais) ? Anotar posologia e esquema terapêutico:

4) Apresenta ou apresentou algum problema de saúde relacionado aos seguintes sistemas:

- | | | |
|---------------------------------------|---|--|
| 1) Cardiovascular
() sim () não | 5) Neurológico
() sim () não | 10) Músculo/esquelético
() sim () não |
| 2) Endócrino
() sim () não | 6) Psiquiátrico
() sim () não | 11) Pele
() sim () não |
| 2.1) Diabetes
() sim () não | 7) Imunológico
() sim () não | 12) Doenças infecto-contagiosas
() sim () não |
| Tipo I () Tipo II () | 8) Respiratório
() sim () não | 13) Outros () sim () não |
| 3) Genito-urinário
() sim () não | 9) Gastro-intestinal
() sim () não | 14) Não apresenta problemas () |
| 4) Hematológico
() sim () não | | 15) Não soube relatar () |
| | | 16) História familiar - doenças
() sim () não |

Obs: Qual (ais) ? Anotar início, término e condição atual:

5) Apresenta sangramentos excessivos quando se machuca? () sim () não

Assinatura do Paciente _____ Campinas, ____ de _____ de 20 ____

QUESTIONÁRIO DE SAÚDE BUCAL

1) Hábitos de higiene:

Escovação () sim () não Frequência: _____ Usa fio dental? () sim () não
Frequência: _____ Você mesmo realiza a sua higiene bucal? () sim () não

Escovação da língua () sim () não Frequência: _____

2) Sua gengiva sangra? () sim () não

3) Sente seus dentes moles? () sim () não

4) Usa alguma substância/medicamento para bochechos ou aplicações tópicas diárias? () sim () não

Qual (is)? Especificar a frequência de uso: _____

5) Sente sua boca seca? () sim () não

6) Sua língua é dolorida ou arde? () sim () não

7) Sente dificuldades de engolir alimentos? () sim () não

8) Você bebe frequentemente água quando está falando? () sim () não

9) Houve mudança no seu paladar ou olfato? () sim () não

10) A sua voz é rouca? () sim () não

11) Notou um aumento súbito de cáries dentárias e/ou perda de dentes? () sim () não

12) Usa prótese removível? () sim () não Frequência de uso: Uso contínuo? () Retira para dormir? () sim () não
Uso esporádico? ()

13) Respiração: bucal () nasal () mista ()

14) Com que frequência vai ao CD? () uma vez a cada 6 meses () uma vez por ano () uma vez a cada 2 anos () raramente

15) Qual a data da última visita ao CD? _____

Anexo 12 - Questionário de saúde (geral e bucal) do grupo controle.

NÚCLEO DE HEMOTERAPIA- FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS UNESP FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA - UNESP SERVIÇO DE MEDICINA BUCAL

Ficha nº: _____

Prontuário Doador nº: _____

DATA: ____/____/____

Nome: _____

Idade: _____ Datanasc. ____/____/____ Naturalidade _____ Nacionalidade: _____

Estado Civil: 1.Casado ☐ 2.Solteiro ☐ 3.Viúvo ☐ 4.Divorciado ☐ 5.Outros ☐ _____Sexo: 1.Feminino ☐ 2.Masculino ☐Etnia: 1.Branco ☐ 2.Negro ☐ 3.Amarelo ☐ 4.Vermelho ☐ 5. Mestiço ☐ _____Grau de Instrução: 1.Analfabeto ☐ 2.1ºinc. ☐ 3.1ºcomp. ☐ 4.2ºinc. ☐ 5.2ºcomp. ☐ 6.3ºinc. ☐ 7.3ºcomp. ☐

Profissão: _____ Local de Trabalho: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Fone: 0XX _____

QUESTIONÁRIO DE SAÚDE GERAL

1) Está em tratamento ou acompanhamento médico? () sim () não

Para que? _____

Frequência? _____

Nome do médico/ especialidade: _____

Data da última visita: _____

2) Faz exames complementares de rotina? () sim () não

Quais? _____

Resultado e data do último exame: _____

Data prevista para o próximo exame _____

3) Está tomando algum medicamento (s)? () sim () não

- | | | | |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|---|
| 16) () Hipoglicemiantes | 7) () Insulina | 10) () Anticoagulantes | 10) () Anticonvulsivantes |
| 17) () Anticoncepcionais | 8) () Antialérgicos | 11) () Corticóides | 14) () Outros |
| 18) () Antihipertensivos | 9) () Antibióticos | 12) () Psiquiátricos | 15) () Não soube relatar |
| | | | 16) ()
Analgésicos/Antinflamatórios |

Qual (ais) ? Anotar posologia e esquema terapêutico:

4) Apresenta ou apresentou algum problema de saúde relacionado aos seguintes sistemas:

- | | | |
|---------------------------------------|---|--|
| 1) Cardiovascular
() sim () não | 5) Neurológico
() sim () não | 10) Músculo/esquelético
() sim () não |
| 2) Endócrino
() sim () não | 6) Psiquiátrico
() sim () não | 11) Pele
() sim () não |
| 2.1) Diabetes
() sim () não | 7) Imunológico
() sim () não | 12) Doenças infecto-contagiosas
() sim () não |
| Tipo I () Tipo II () | 8) Respiratório
() sim () não | 13) Outros () sim () não |
| 3) Genito-urinário
() sim () não | 9) Gastro-intestinal
() sim () não | 14) Não apresenta problemas () |
| 4) Hematológico
() sim () não | | 15) Não soube relatar () |
| | | 16) História familiar - doenças
() sim () não |

Obs: Qual (ais) ? Anotar início, término e condição atual:

5) Apresenta sangramentos excessivos quando se machuca? () sim () não

Assinatura do Paciente _____ Campinas, ____ de _____ de 20 ____

QUESTIONÁRIO DE SAÚDE BUCAL

1) Hábitos de higiene:

Escovação () sim () não Frequência: _____ Usa fio dental? () sim () não
Frequência: _____ Você mesmo realiza a sua higiene bucal? () sim () não

Escovação da língua () sim () não Frequência: _____

2) Sua gengiva sangra? () sim () não

3) Sente seus dentes moles? () sim () não

19) Usa alguma substância/medicamento para bochechos ou aplicações tópicas diárias? () sim () não

Qual (is)? Especificar a frequência de uso: _____

20) Sente sua boca seca? () sim () não

21) Sua língua é dolorida ou arde? () sim () não

22) Sente dificuldades de engolir alimentos? () sim () não

23) Você bebe frequentemente água quando está falando? () sim () não

24) Houve mudança no seu paladar ou olfato? () sim () não

25) A sua voz é rouca? () sim () não

26) Notou um aumento súbito de caries dentárias e/ou perda de dentes? () sim () não

27) Usa prótese removível? () sim () não Frequência de uso: Uso contínuo? () Retira para dormir? () sim () não
Uso esporádico? ()

28) Respiração: bucal () nasal () mista ()

29) Com que frequência vai ao CD? () uma vez a cada 6 meses () uma vez por ano () uma vez a cada 2 anos () raramente

30) Qual a data da última visita ao CD? _____

Anexo 13 – Questionário de reumatologia

Questionário de Reumatologia				Data:	
				HC:	
1.	Nome				
2.	Cor:	Sexo:		Idade:	
3.	Data de nascimento:			Profissão:	
4.	Fumo		sim		não
5.	álcool		sim		não
6.	idade de início: _____				
7.	tempo de doença: _____				
8.	tipo compr.: _____				
9.	manifestações extraart.:sim		não		
10.	febre:		sim		não
11.	pele:		sim		não
12.	N Subc:		sim		não
13.	Xeropatia:	sim		não	
14.	Xerostomia:	sim		não	
15.	Parotid:		sim		não
16.	S. Sjögren	sim		não	
17.	Olhos:		sim		não
18.	xeroftalmia:	sim		não	
19.	ceratite:		sim		não
20.	conjunt.:		sim		não
21.	uveíte:		sim		não
22.	catarata:		sim		não
23.	escleromalácea:	sim		não	
24.	perfuração ocular:	sim		não	
25.	F Raynaud:	sim		não	
26.	úlceras:		sim		não
27.	vasculite		sim		não
28.	neuropatia per	sim		não	
29.	parestesia	sim		não	
30.	STCarp		sim		não
31.	miopatia		sim		não
32.	fraqueza		sim		não
33.	hepatopatia	sim		não	
34.	coluna cerv	sim		não	
35.	pulmão		sim		não
36.	alt pulmonar _____				
37.	coração		sim		não
38.	alt. Cardíaca _____				
39.	rim		sim		não
40.	hematúria	sim		não	
41.	proteinúria	sim		não	
42.	leucocitúria	sim		não	
43.	hipertensão	sim		não	
44.	hematol		sim		não
45.	alt hemato _____				
46.	gastrite		sim		não
47.	úlceras pépticas	sim		não	
48.	osteoporose	sim		não	
49.	osteopenia	sim		não	
50.	man. extr. _____				
51.	FR(Nefel)	sim		não	
52.	crit ARA1		sim		não
53.	CFSteinbrocker _____				
54.	cirurg osteoart(n)	sim		não	
55.	art operada _____				
56.	prótese		sim		não
57.	local da prótese	sim		não	
58.	drogas de base	sim		não	
59.	MTX		sim		não
60.	Cloroq		sim		não
61.	sulfa	sim		não	
62.	ouro	sim		não	
63.	Dpen	sim		não	

64.	leflun		sim		não
65.	azat	sim		não	
66.	ciclosp		sim		não
67.	associação de drogas	sim		não	
68.	MTX+cloroq	sim		não	
69.	MTX+sulfa	sim		não	
70.	cloroq+sulfa	sim		não	
71.	MTX+sulfa+cloroq	sim		não	
72.	outras assoc				
73.	uso de corticóide	sim		não	
74.	uso de AIHN	sim		não	
75.	infiltração I Art	sim		não	
76.	número I Art	sim		não	
77.	drogas em uso				
78.	MTX2		sim		não
79.	cloroq2		sim		não
80.	sulfa2		sim		não
81.	ouro2		sim		não
82.	Dpen2		sim		não
83.	leflun2		sim		não
84.	azat2	sim		não	
85.	ciclosp2	sim		não	
86.	assoc drog atual sim		não		
87.	MTX+cloroq2	sim		não	
88.	MTX+sulfa2	sim		não	
89.	cloroq+sulfa2	sim		não	
90.	MTX+sulfa+cloroq2	sim		não	
91.	outras associações				