

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**



UFPE

**AVALIAÇÃO PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

LEÓGENES MAIA SANTIAGO

RECIFE (PE)

2009

LEÓGENES MAIA SANTIAGO



UFPE

AVALIAÇÃO PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR : Prof. Dr. Jair Carneiro Leão

CO-ORIENTADORA : Profa. Dra. Renata Cimões Jovino Silveira

RECIFE (PE)

2009

Avaliação periodontal e perda dentária em pacientes com artrite reumatóide / Leógenes Maia Santiago. – Recife : O Autor, 2009.

55 folhas: il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2009.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Doença periodontal. 2. Perda dentária. 3. Artrite reumatóide. I. Título.

616.314	CDU (2.ed.)	UFPE
617.6	CDD (20.ed.)	CCS2010-127

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE



UFPE

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilmar Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR-SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Profa. Jocelene Madruga

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA INTERNA**

COORDENADOR

Prof. José Ângelo Rizzo

VICE-COORDENADOR

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

CORPO DOCENTE

Profa. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Profa. Ângela Luzia Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Profa. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jair Carneiro Leão

Prof. José Ângelo Rizzo

Profa. Luciane Soares de Lima

Prof. Lúcio Villar Rabelo Filho

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

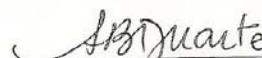
Profa. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

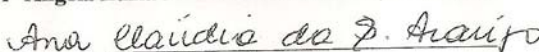


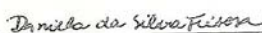
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE LEÓGENES MAIA SANTIAGO, ALUNO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2008
(DOIS MIL E OITO)**

Às nove horas, do dia dez de dezembro de dois mil e nove, no Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof^o. Dr. José Ângelo Rizzo, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando **Leógenes Maia Santiago**, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr^a Ângela Luzia Branco Pinto Duarte**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr^a Ana Cláudia da Silva Araújo**, do Departamento de Odontologia da UFPE e **Dr^a Daniela da Silva Feitosa**, do Departamento de Odontologia da UPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "Avaliação Periodontal e Perda Dentária em Pacientes com Artrite Reumatóide" tendo como orientador o Prof. Dr. Jair Carneiro Leão, do Departamento de Odontologia da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: Aprovado. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 10 de dezembro de 2009.


Prof^a Dr^a Ângela Luzia Branco Pinto Duarte (Presidente)


Prof^a Dr^a Ana Cláudia da Silva Araújo


Prof^a Dr^a Daniela da Silva Feitosa

DEDICATÓRIA

À minha esposa Socorro Santiago, pelo amor e incentivo.

Aos meus filhos Leógenes e Maria Alice, pelo apoio, compreensão e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Pai Criador, fonte toda minha força e inspiração.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jair Carneiro Leão, pelas orientações, apoio e confiança depositadas no meu trabalho.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Renata Cimões Jovino Silveira, pela sua dedicação, incentivo e amizade tão importantes.

Ao Dr. José Mário Guimarães, reumatologista da Unidade de Saúde do Posto Indianópolis, pela inestimável e imprescindível compreensão durante a pesquisa e encaminhamento dos pacientes.

Aos colegas do Mestrado, pelos momentos de união fraterna compartilhados.

Ao corpo docente do mestrado, pelos ensinamentos e constante estímulo para a formação acadêmica.

Às secretárias Andréa Oliveira e Esmeralda Dantas, sempre atenciosas e dispostas a ajudar.

Enfim, aos pacientes, sem os quais não seria possível o presente estudo, nem haveria motivo para ele.

RESUMO

A proposta da associação entre doença periodontal e as doenças sistêmicas tem sido demonstrada ao longo dos anos de forma bastante incisiva e despertado uma ampla discussão sobre essa inter-relação. Pesquisas nacionais tem no seu preâmbulo o posicionamento das bases científicas que ensejaram os questionamentos sobre as características de similaridade entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatóide, quanto aos seus mecanismos de patogenicidade e influência no sistema imune. Nesse contexto, a condição periodontal dos pacientes com artrite reumatóide podem apresentar diagnósticos diferentes dos achados na população livre da artrite reumatóide, já bem conhecidos na literatura bem como possuir uma condição de perda dentária também com alterações significativas. Partindo dessa premissa, foram elaborados dois artigos abordando as bases científicas que norteiam a relação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatóide: um primeiro, de revisão, com o título “Doença Periodontal e Artrite Reumatóide: Resposta Imunoinflamatória” que teve como objetivo apresentar as características dessas duas patologias e a semelhança nos seus mecanismos na resposta imune e as citocinas inflamatórias. O artigo de revisão foi elaborado segundo as normas de publicação da Oral Medicine Oral Pathology Oral Surgery e consistiu numa ampla revisão da literatura, tendo como fonte artigos publicados em periódicos científicos, coletados do Bireme, Scielo, Journal Periodontology, Journal of Clinical Periodontology e do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). O segundo estudo, intitulado “Avaliação periodontal e perda dentária em pacientes com artrite reumatóide”, contemplou um estudo descritivo tipo série de casos com controle, realizado no período de dezembro/2008 a maio/2009 na Unidade de Saúde do município de Caruaru-PE (Unidade de Saúde Indianópolis) sendo este o único Centro de Referência para os pacientes com Artrite Reumatóide na rede de saúde municipal. Esse estudo constou de um grupo controle com 53 indivíduos e um grupo experimental com 53 doentes com artrite reumatóide com idade e sexo correspondentes. Os pacientes com Artrite Reumatóide foram encaminhados por médico Reumatologista após enquadramento nos critérios definidos para classificação da Artrite Reumatóide segundo Colégio Americano de Reumatologia. As condições serão avaliadas quanto ao diagnóstico periodontal e perda dentária, além de verificar associações entre essas

variáveis e os aspectos sócio-demográficos como: idade, gênero, escolaridade e renda familiar. Serão utilizados os critérios definidos pela AAP 1999 (Academia Americana de Periodontologia) para validação da Doença Periodontal. Dos 53 pacientes examinados no grupo teste, portadores de artrite reumatóide, 84,9%, eram mulheres, enquanto os homens corresponderam 15,1% do grupo. Já no grupo controle, também com 53 pacientes, 7,54 % eram homens e 92,45 % mulheres (Tabela 1). No grupo teste a idade média dos indivíduos foi de 46,8, (desvio padrão $s = 8,5$ anos). No grupo controle a idade média dos indivíduos foi de 47,3 (desvio padrão $s = 7,7$ anos). As características de escolaridade foram semelhantes entre os dois grupos, assim como a renda familiar. Em relação a renda familiar verificou-se que houve uma associação significativa entre maior renda e maior profundidade de sondagem ($p < 0,05$). Quanto a escolaridade foi verificada uma associação significativa entre maior perda de inserção e menor escolaridade ($p < 0,05$). Já em relação a quantidade de dentes ausentes, verificou-se que não houve diferença estatística entre os grupos teste e controle, $p > 0,05$. Média de 12 dentes ausentes no grupo controle e de 11 dentes no grupo teste. Os parâmetros clínicos de sangramento gengival, média de profundidade de sondagem em mm (milímetros) e média de perda de inserção em mm (milímetros) mostraram uma diferença estatisticamente significativa nos pacientes com AR ($p < 0,001$). Os portadores de artrite reumatóide apresentaram maior média de perda de inserção. Em ambos os grupos foram verificadas associação entre a idade e o número de dentes perdidos bem como entre a idade e a profundidade de sondagem. Nestes casos quanto maior a idade, maior a quantidade de dentes perdidos e maior profundidade de sondagem. Em relação a ocorrência da Doença Periodontal nos dois grupos, foi observada que a Periodontite Crônica foi a forma prevalente em ambos. Entretanto, em relação as suas formas de extensão (localizada e generalizada) houve uma diferença significativa entre os grupos, tanto quando aplicado o teste de Likelihood ratio, com $p < 0,001$, para ambos. Os estudos apontam para a existência de mecanismos semelhantes na resposta imunoinflamatória das duas patologias que são reforçadas no artigo 2, onde pode-se verificar que pacientes com artrite reumatóide apresentaram maior perda de inserção, periodontite crônica generalizada leve e sinais inflamatórios periodontais sem alterações significativa entre os grupos no aspecto de perda dentária.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Doença Periodontal; Perda Dentária

ABSTRACT

The proposed association between periodontal disease and systemic diseases has been demonstrated over the years quite incisive and sparked a broad discussion of this interrelationship. National research has in its preamble the positioning of the scientific bases that gave rise to questions about the features of similarity between Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis, as to their pathogenic mechanisms and influence on the immune system. In this context, the periodontal status of patients with rheumatoid arthritis may have different diagnoses of the findings in the population free of rheumatoid arthritis, already well known in literature as well as being a condition of tooth loss also with significant changes. From this premise, we prepared two articles covering the scientific basis behind the relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis: a first review, entitled "Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: inflammatory responses" that aimed at presenting the characteristics these two diseases and the similarity in their mechanisms in the immune response and inflammatory cytokines. The review article was prepared according to the norms of publication of Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Surgery and consisted of a broad review of the literature, with the source articles published in scientific journals, collected from the BIREME, SciELO, Journal of Periodontology, Journal of Clinical Periodontology and PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). The second study, entitled "Evaluation of periodontal and tooth loss in patients with rheumatoid arthritis," contemplated a descriptive case series with control, carried out from the December/2008 may/2009 at the Health Unit at Caruaru-PE (Indianapolis Health Unit) which was the only reference center for patients with Rheumatoid Arthritis in the municipal health network. This study consisted of a control group of 53 individuals and one group with 53 patients with rheumatoid arthritis with age and sex-matched. Patients with rheumatoid arthritis were referred by a physician after Rheumatologist criteria for inclusion in the classification of Rheumatoid Arthritis second American College of Rheumatology. The conditions will be assessed for periodontal disease and tooth loss, and to identify associations between these variables and the socio-demographic factors such as age, gender, education and family income. Will be used criteria developed by the AAP in 1999 (American Academy of Periodontology) for validation of Periodontal Disease. Of the 53 patients examined in the test group, patients with rheumatoid arthritis, 84.9% were women, while men accounted for 15.1% of the group. In the

control group, also with 53 patients, 7.54% 92.45% were men and women (Table 1). In the test group the average age of subjects was 46.8 (standard deviation $s = 8.5$ years). In the control group the mean age of subjects was 47.3 (standard deviation $s = 7.7$ years). The characteristics of education were similar between the two groups as well as family income. In relation to family income was found that there was an association between higher income and probing depth ($p < 0.05$). As for education there was a significant correlation between higher insertion loss and less educated ($p < 0, 05$). As for the number of missing teeth, it was found that there was no statistical difference between test and control groups, $p > 0.05$. Average of 12 missing teeth in the control group and 11 teeth in the test group. The clinical parameters of gingival bleeding, mean probing depth in mm (millimeters) and mean insertion loss in millimeters (mm) showed a statistically significant difference in patients with RA ($p < 0.001$). Patients with rheumatoid arthritis had higher average insertion loss. Both groups were observed association between age and number of missing teeth as well as between age and probing depth. In these cases the greater the age, the greater the amount of tooth loss and increased probing depth. Regarding the occurrence of periodontal disease for both groups was observed that chronic periodontitis is the form prevalent in both. However, in relation to its forms of extension (localized and generalized), there was a significant difference between groups, both when using the Likelihood ratio test, $p < 0.001$, for ambos. Os studies point to the existence of similar mechanisms in response immunoinflammatory the two diseases that are reinforced in Article 2, where it can be verified that patients with rheumatoid arthritis had higher insertion loss, mild chronic periodontitis and periodontal inflammation without significant changes between groups in the aspect of tooth loss.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Periodontal Disease, Tooth Loss.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

TABELAS E FIGURAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

INTRODUÇÃO	1
Apresentação do problema	2
REFERÊNCIAS	4
ARTIGO DE REVISÃO	6
RESUMO	8
INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DA LITERATURA	10
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS	15
ARTIGO ORIGINAL	18
RESUMO	20
INTRODUÇÃO	21
MATERIAIS E MÉTODOS	23
PROCEDIMENTOS CLÍNICOS DE COLETA DE DADOS	24
ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	28
CONCLUSÕES	29
REFERÊNCIAS	30

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha Clínica e Questionário de Anamnese/Coleta de dados	36
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	40
APÊNDICE C – Critérios para Classificação de Artrite Reumatóide	41

ANEXOS

ANEXO 1 – Normatização do artigo de revisão	45
ANEXO 2 – Normatização do artigo original	46
ANEXO 3 – Comitê de Ética em Pesquisa da ASCES	55

TABELAS E FIGURAS

LISTA DE TABELAS E FIGURA

ARTIGO DE REVISÃO	
Figura 1 Doença periodontal ativa	12
ARTIGO ORIGINAL	
Tabelas	
Tabela 1 Dados demográficos dos voluntários examinados	25
Tabela 2 Média, mediana e desvio padrão dos parâmetros periodontias de sangramento gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção e do número de dentes ausentes na cavidade bucal em indivíduos de cada grupo	26
Tabela 3 Distribuição (%) quanto ao diagnóstico da Doença Periodontal presente nos grupos	26

ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	American Academy Periodontology
AINES	Antiinflamatórios Não Esteroides
AR	Artrite Reumatóide
DP	Doença Periodontal
FNT	Fator de Necrose Tumoral
HLA-DR4	Human leukocyte antigen-Data Release4
HLA-DR	Human leukocyte antigen-Data Release
PCLL	Periodontite Crônica Localizada Leva
PCLM	Periodontite Crônica Localizada Moderada
PCLS	Periodontite Crônica Localizada Severa
PCGL	Periodontite Crônica Generalizada Leve
PCGM	Periodontite Crônica Generalizada Moderada
SM	Salário Mínimo

INTRODUÇÃO

APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A existência de mecanismos que correlacionam doenças bucais e sistêmicas tem sido objeto de vários estudos que recentemente não tem seus resultados sustentados apenas na antiga teoria da infecção focal, mas principalmente por achados clínicos e modernos exames laboratoriais que tornam evidentes essa associação e fundamentam sua base científica^{1,2,3}.

A proposta da associação entre Doença Periodontal (DP) e as doenças sistêmicas tem sido demonstrada ao longo dos anos e despertado uma ampla discussão sobre essa inter-relação^{3,4,5}. Estudos têm demonstrado que a DP é capaz de ser predisposta por fatores sistêmicos e sofrer modificações em seu curso, como alterações na formação de bolsas periodontais e na severidade da perda óssea^{6,7,8,9}. A etiologia da Artrite Reumatóide (AR) tem uma conotação multifatorial, que relaciona fatores comportamentais, fatores ambientais (vírus, bactéria, micoplasma, etc); fator genético, em especial HLA-DR4, desequilíbrio imunológico e alterações neuroendócrinas^{10,11,12}. Esses aspectos tem sido demonstrados em estudos,^{13,14,15} posicionando que condições reumatológicas como a AR, também levariam a alterações no processo de saúde-doença periodontal, podendo aumentar a susceptibilidade a DP destrutiva em crianças, adultos e adolescentes^{1,6,16,17}.

A AR é uma descoberta recente em um grupo de doenças sistêmicas que apresentam-se inter-relacionadas com a DP^{18,19,20,21}. Entretanto as pesquisas relativas ao tema em questão, apesar de abordarem os aspectos da condição periodontal não caracterizam a doença quanto ao diagnóstico periodontal ou os meios diagnósticos não são validados, proposta essa inclusa no presente estudo. Ainda nesse contexto, esse diagnóstico possibilitará traçar o perfil do paciente com AR permitindo uma relação multidisciplinar integrada que proporcione melhores condições de saúde. Outro aspecto que permite avaliar as conseqüências da DP está relacionado com a perda dentária e nesse aspecto a literatura nacional ainda apresenta escassez de estudos, que avaliem essa ocorrência em pacientes com AR.

Nessa linha de raciocínio, propostas têm sido apresentadas para justificar essa associação, tanto pela similaridade dos seus mecanismos patogênicos quanto pela forma como a AR pode funcionar modulando a resposta imune no periodonto do paciente,

influenciando dessa forma a suscetibilidade à DP destrutiva no adulto, geralmente na forma de periodontite.^{7,9,10,19,20,21}

A presente pesquisa tem por objetivo, conhecer a condição periodontal e perda dentária em pacientes com AR. Realizou-se uma ampla revisão da literatura, tendo como fonte artigos publicados em periódicos científicos, coletados dos bancos Bireme, Scielo, Journal Periodontology, Journal of Clinical Periodontology e do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

O desenvolvimento deste estudo resultou em dois artigos: o primeiro, de revisão, com o título “Doença Periodontal e Artrite Reumatóide: Resposta Imunoinflamatória” que teve como objetivo apresentar as características dessas duas patologias e a semelhança nos seus mecanismos imunoinflamatórios e resposta das citocinas inflamatórias. O artigo de revisão foi elaborado segundo as normas de publicação da Oral Medicine Oral Pathology Oral Surgery (Anexo 1).

O segundo artigo, original, intitulado “Avaliação periodontal e perda dentária em pacientes com artrite reumatóide”, contemplou um estudo descritivo tipo série de casos com controle, realizado no período de dezembro/2008 a maio/2009 na Unidade de Saúde do município de Caruaru-PE (Unidade de Saúde Indianópolis) sendo este o único Centro de Referência para os pacientes com AR na rede de saúde municipal. Esse estudo constou de um grupo controle, sem AR, com 53 indivíduos e um grupo experimental com 53 doentes com AR com idade e gênero correspondentes. Esse artigo original segue as normas de publicação do Journal of Periodontology (Anexo 2). Todos os pacientes que participaram do estudo foram esclarecidos e entenderam o objetivo do mesmo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice B). Os pacientes com AR foram encaminhados por médico Reumatologista após enquadramento nos critérios definidos para classificação da AR (apêndice C) e assim como os pacientes controle foram examinados quanto ao aspecto periodontal e tiveram uma ficha clínica e de anamnese preenchidas (apêndice A).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Associação Caruaruense de Ensino Superior-ASCES, em Caruaru (PE) (Anexo 3), cidade onde foi realizada a pesquisa, atendendo a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Esta forma de apresentação de dissertação de mestrado atende às exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE.

REFERÊNCIAS

1. Matthews, DC. Periodontal medicine: a new paradigm. *J Can. Dent. Assoc.*, 66, 488-491, 2000.
2. Janket, S.J. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* V.95, n.5, p.559-569, May-2003.
3. Scardina GA; Messina P. Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis *Clin Hemorheol Microcirc;*37(3):229-35, 2007.
4. Pablo, O.; Dietrich, T.; McAlindon, T.E. Association of Periodontal Disease and Tooth Loss with Rheumatoid Arthritis in the US Population. *J. Rheumatol*, 35: 70-76, 2008.
5. Braga, F. S. F. F. et al. Artrite Crônica e Periodontite. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 42 (4): 276-280, 2007.
6. Marotte, H. et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis patients extends the link between the HLA-DR shared epitope and bone destruction severity *Annals of the Rheumatic Disease*, 65 (7): 905-9, 2006.
7. Mercado, F. B et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J. Periodontol*, 72 (6): 779-87, 2001.
8. Biyikoglu B; Buduneli N; Kardesler L; Aksu K. et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1 β and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease *J Clin Periodontol*;33(9):605-11, 2006 Sep.
9. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, et al. The Interleukin and Fc γ Receptor Gene Polymorphisms in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J. Periodontol.*, v.64, p.474-484, 2007.
10. Bingham CO. 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. Başak B, Nurcan B, Levent K, Kenan A, et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1 β and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, v. 33, n.9, p. 605-611, Sep. 2006.
12. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Bendtzen K, Holmstrup P. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in

- peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. V.78, p.475-92, 2007.
13. Mikael N, Sigvard K. Gingivitis and Periodontitis Are Related to Repeated High levels of Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Rheumatoid Arthritis . *J Periodontol* Sep 2008, Vol. 79, No. 9, Pages 1689-1696: 1689-1696.
 14. Pischon N, Pischon T, Krogger J, Gumez E, Kleber, B.M- et al. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene and Periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:979-986.
 15. Bozkurt FY, 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* 2000;71:1756-1760.
 16. Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL. Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. *J Periodontol* 2005;76:1910-8.
 17. Zhang, D. Z. Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis. *J. Periodontol*, 23 (6): 498-501, 2005.
 18. Mikael N, Sigvard K. Gingivitis and Periodontitis Are Related to Repeated High Levels of Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Rheumatoid Arthritis . *J Periodontol* Sep 2008, Vol. 79, No. 9, Pages 1689-1696: 1689-1696.
 19. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L , Han Y.W. et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors .*J Periodontol* 2009, Vol. 80, No. 4, Pages 535-540: 535-540.
 20. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. v.32, n.4, p. 412-416, 2005.
 21. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *JCR-Journal of Clinical Rheumatology*, v.13, n. 3, p.134-137, Jun. 2007.

ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATÓIDE: RESPOSTA IMUNOINFLAMATÓRIA

Leógenes Maia SANTIAGO¹, Jair Carneiro LEÃO², Renata CIMÕES³

¹ Mestrando em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

² Professor Associado do Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

³ Professora Adjunto do Departamento de Prótese e Cirurgia Buco Facial, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

Correspondência: Leógenes Maia Santiago
Rua Frei Caneca, 360 Heliópolis 55295-515 Garanhuns-Pernambuco Brasil
E-mail: leogenes@bol.com.br

Artigo no formato da Revista Oral Medicine Oral Pathology Oral Surgery a ser submetido para avaliação pelo Conselho Editorial- medicina@medicinaoral.com

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura, sobre a relação entre Doença Periodontal e Artrite Reumatóide e seus mecanismos de patogenicidade relacionadas a resposta imunoinflamatória a partir de palavras chaves: Doença Periodontal, Artrite Reumatóide, citocinas e resposta imunoinflamatória tendo como fonte artigos publicados em periódicos científicos, coletados do Bireme, Scielo, Journal of Periodontology, Journal of Clinical Periodontology e do Pubmed. Alguns estudos que apontam a existência de relação entre Artrite Reumatóide e Doença Periodontal tem dado um destaque para a semelhança nos mecanismos patogênicos dessas duas patologias que estão relacionadas a fatores ambientais, genéticos e desequilíbrios imunológicos. Observou-se que a maior susceptibilidade desses pacientes para periodontite ocorre porque na artrite reumatóide há um aumento de citocinas pró-inflamatórias, altos níveis de metaloproteinases, Interleucinas e prostaglandina E2 secretados por macrófagos e outras células inflamatórias, que na presença de bactérias periodontopatógenas e num ambiente bucal propício causam modificações na predisposição e curso da doença periodontal. Parece haver, ainda, uma bidirecionabilidade entre essas patologias, onde a doença periodontal através dos lipopolissacarídeos da membrana bacteriana atuaria estimulando o desenvolvimento da artrite reumatóide. Outro aspecto discutido na literatura diz respeito ao uso prolongado dos medicamentos nos pacientes com artrite reumatóide, nestas situações, apesar dessa medicação não alterar os índices clínicos periodontais, alguns estudos tem mostrado que seu uso prolongado pode influenciar na progressão da perda óssea periodontal. No entanto, essa relação ainda não foi completamente esclarecida, necessitando que outras abordagens metodológicas possam consolidar as evidências apresentadas até o momento ou apresentar novos posicionamentos ou perspectivas.

Descritores de Assunto: Doença Periodontal, Artrite Reumatóide, Citocinas, Resposta Imunoinflamatória.

INTRODUÇÃO

A Doença Periodontal(DP) assim como a Odontologia contemporânea não se restringe apenas à cavidade bucal, sendo, portanto, algo dinâmico, capaz de sofrer interações sistêmicas¹. Alguns estudos^{1,2} tem demonstrado que a DP é capaz de ser predisposta por fatores sistêmicos e sofrer modificações em seu curso, como alterações na formação de bolsas periodontais e na severidade da perda óssea. A DP é referida como uma infecção bacteriana crônica, afetando a gengiva e o osso com uma prevalência estimada em torno de 10% da população¹. Essa prevalência ocorre em diferentes populações e em todas as idades, variando na gravidade segundo a faixa etária, tipo de infecção, problemas sistêmicos e fatores de risco³. As manifestações clínicas da DP dependem das propriedades dos seus agressores e a progressão de uma gengivite para periodontite possivelmente ocorre em virtude da combinação de eventos que incluem: o acúmulo de bactérias, citocinas pró-inflamatórias, enzimas proteolíticas e prostaglandinas, somados a redução dos inibidores de proteases, além de vários fatores sistêmicos, ambientais e genéticos. Portanto, a periodontite é considerada uma inflamação que vai além da gengiva, atingindo o tecido ósseo, ligamento periodontal e o cimento radicular.

Para Pablo et al.² a definição de Artrite Reumatóide(AR) é citada como uma doença inflamatória crônica, caracterizada por uma inflamação sinovial que resulta na destruição conjuntiva dos tecidos. De acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (ARNETT et al., 1988)⁴, o diagnóstico da AR é essencialmente clínico sendo associado a exames complementares. Numa referência sobre o papel das citocinas, Mercado⁵ e Ortiz⁶, afirmaram que as principais citocinas inflamatórias envolvidas nesse processo, a interleucina-1 e o Fator de Necrose Tumoral-FNT, sendo associados a exames complementares. Segundo El Desoky⁷, o processo patológico da artrite reumatóide deve-se 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 Fator de Necrose Tumoral-FNT, prostagladina E2 e interleucina-1 e 6⁸. Estes mediadores levam ao aumento da produção de metaloproteinasas da matriz do tecido conjuntivo, como a colagenase, responsável pela lise desse tecido.

A AR é uma descoberta recente em um já definido grupo de doenças sistêmicas que se apresentam inter-relacionadas com a DP^{9,10}. Tal interação está ligada à existência de uma resposta inflamatória crônica persistente e a liberação de mediadores inflamatórios semelhantes que são responsáveis pela destruição tecidual observada³. O presente estudo busca, através da realização de revisão literária, verificar os fatores correlacionados entre as duas patologias, enfatizando os aspectos evidenciados na resposta imunoinflamatória.

REVISÃO DA LITERATURA

Estudo transversal realizado por Bozkurt et al¹¹. com 15 pacientes com DP e AR, 15 com DP e 15 com saúde periodontal não encontraram diferenças significativas nos níveis de IL-6 do fluido gengival. Entretanto sugeriram que medicação com AINES podem influenciar esses níveis em pacientes com DP e AR. No contexto dos AINES, estudo de Biyikoglu et al.¹² em 34 pacientes com AR e DP não apresentaram diferenças estatísticas nos níveis de IL-1 β e PGE2 no fluido gengival, mas sugeriram que o uso de corticóide e AINES apresentaram propensão para redução desses níveis nos pacientes com AR, pelo uso prolongado desses medicamentos. A verificação do comportamento das citocinas em nível de sulco gengival também foi analisado por Miranda et al.¹³ que em estudo transversal em 17 pacientes com AR, verificaram que as drogas antiinflamatórias usadas nesses pacientes, reduzem os níveis de IL-1 β e elastase no fluido gengival, podendo influenciar a condição da inflamação periodontal. Estudo corte seccional, realizado por Pers et al.¹⁴ em 40 pacientes com AR e periodontite, verificaram que a redução nos níveis de TNF- α poderiam ser benéficos na redução da reabsorção óssea. Para Marotte et al¹⁵ num estudo transversal em 147 pacientes com AR, não encontraram associação entre genes de polimorfismos da IL-1 β e TNF- α na destruição óssea do pulso ou do osso periodontal.

Em pesquisa sobre papel das citocinas, Bozkurt et al¹⁶. realizaram estudo transversal em 51 pacientes, divididos em grupos com AR, Periodontite Crônica e pacientes controles saudáveis, analisando os níveis no sulco gengival de IL-4 IL-10, e concluíram que a inflamação e progressão da DP poderiam estar relacionadas a uma falta ou deficiência na resposta das citocinas inflamatórias na Periodontite Crônica e na Artrite Reumatóide. Para Havemose-Poulsen et al.¹⁷ o estudo transversal em 103

pacientes divididos com: AR, Artrite Idiopática Juvenil, periodontite agressiva localizada, periodontite agressiva generalizada(PAG) e indivíduos saudáveis demonstrou que pacientes com PAG apresentaram altos níveis de neutrófilos e Proteína-C Reativa, comparadas ao grupo controle. Já os sítios com perda de inserção $\geq 2\text{mm}$ apresentaram altos níveis de IgM e IgA Fator Reumatóide. A resposta imune humoral, especialmente em se tratando das imunoglobulinas G e A (IgG e IgA), desempenha um papel protetor na patogenia da DP¹⁸. Em 2007, Kobayashi et al.⁸ realizaram estudo transversal com 300 pacientes divididos em grupos com AR, Periodontite e indivíduos saudáveis, avaliando os níveis de IL-1 e gene polimorfismo Fc γ R e verificaram que esses fatores apresentaram fatores de risco comuns para a AR e periodontite. Em estudo realizado por Basak et al.¹⁹ foram avaliados os níveis de t-PA(tipo plasminogênio ativador), plasminogênio ativador inibidor-2, IL-1 β e PGE₂ no fluido gengival de pacientes com AR comparados a grupos: com saúde sistêmica e com saúde sistêmica e DP, e foram encontrados níveis semelhantes de mediadores inflamatórios na AR e no grupo com DP. Os autores sugeriram que a coexistência de AR e Periodontite não pareceu afetar os achados clínicos periodontais ou os marcadores sistêmicos da AR e que apesar do uso de AINES e corticóides por longo prazo, os pacientes com AR podem ter uma tendência ao aumento dos mediadores inflamatórios. Estudo²⁰ sobre a associação entre mediadores pró-inflamatórios circulantes como necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 β , a prostaglandina E2, a serotonina, o fator reumatóide e periodontite em pacientes com artrite reumatóide, verificou que os quadros de gengivite e periodontite estão relacionados com altos níveis circulantes de TNF- α em pacientes com AR. Estudo⁶ para analisar o efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre os sinais e sintomas da AR em pacientes tratados com ou sem fator anti-Necrose Tumoral alfa(anti-TNF- α) foi realizado e verificou que a terapia periodontal não cirúrgica proporcionou algum efeito benéfico sobre os sinais e sintomas da AR, independente dos medicamentos usados.

Já a terapia anti-TNF- α , sem tratamento periodontal não teve efeito significativo sobre a condição de saúde periodontal. Em estudo caso controle relacionando a resposta a terapia periodontal em 19 pacientes com AR e periodontite seguidos por 3 anos, Al-Katma et al.²¹ verificaram que pacientes tratados com raspagem e alisamento radicular e instruções de higiene oral apresentaram redução significativa na atividade da AR e na taxa de sedimentação de eritrócitos. Os achados relacionados a resposta inflamatória,

também foram verificados em estudo de caso realizado por Chieko et al.²² onde paciente em tratamento de AR há 25 anos, gênero feminino, 50 anos, portadora de periodontite severa, apresentou após terapia periodontal, redução dramática nos níveis de Proteína-C reativa e TNF- α , sugerindo que tratamento periodontal para pacientes com AR podem melhorar os marcadores inflamatórios. Há hipóteses sugerindo que tanto a deficiência na resposta do sistema imunológico, quanto o perfil de resposta hiper-inflamatória podem interferir na patogênese da DP e influenciar negativamente o seu curso clínico quando 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 adquirida⁵ havendo existência de certo grau de semelhança entre as características clínicas e patogênicas da AR e DP relatadas pelas suas condições de doenças inflamatórias que levam a destruição óssea^{23,24} devido uma desregulação da resposta imune¹⁸.

Outro aspecto, está caracterizado pela produção aumentada de mediadores inflamatórios como Interleucina-1(IL-1)²⁵ Prostaglandina E2 (PGE2) e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF α) que estão associados à destruição tecidual. Estudos atuais descreveram o papel da hiperatividade neutrofílica e dos fibroblastos no processo inflamatório, observando que os fibroblastos desempenham papel importante na destruição dos tecidos periodontais^{7,10} e verificando também que os níveis de citocinas são aumentados no líquido sinovial e soro de doentes com AR, contribuindo dessa forma com o aumento da IL-1²³ em níveis locais, em comparação a pacientes que apresentaram apenas periodontite².



fig. 1 Doença periodontal ativa

DISCUSSÃO

A relação entre DP e AR, tem sido atribuída também por verificar-se em ambas, uma produção excessiva de mediadores inflamatórios, como a IL-6, IL-1 e FNT⁵, condições semelhantes nessas duas doenças inflamatórias crônicas. Esse aumento de citocinas ocorreu tanto local quanto sistematicamente, o que aumentou a predisposição e modificou a progressão da DP, uma vez que, uma quantidade elevada de citocinas facilitou a ocorrência de uma maior destruição tecidual em ambas condições. Essas citocinas atuam estimulando osteoclastos e metaloproteínases responsáveis pela degradação de tecido ósseo e conjuntivo, respectivamente. (mercado/Ortiz). Essa bidirecionalidade ocorreria porque os lipolissacarídeos da membrana das bactérias periodontopatogênicas agiriam como super-antígenos para o hospedeiro que responderia com a formação de mais citocinas inflamatórias tanto local quanto sistematicamente, ocorrendo, dessa forma, um agravamento de processos inflamatórios presentes na AR^{3,5,17}.

Apesar disso alguns estudos não verificaram essa associação^{11,15} quando relacionadas a resposta aos polimorfismos da IL-1 β e TNF- α ou níveis de IL-1 no fluido gengival de pacientes com DP e AR. Nesse contexto, os níveis de IL-1 e gene polimorfismo Fc γ R foram associados em outros estudos^{8,17}, que verificaram também que os níveis de citocinas inflamatórias (IL-4 e IL-10), neutrófilos e proteína-C Reativa estavam relacionadas com a inflamação e progressão da DP. A associação de altos níveis de mediadores inflamatórios circulantes como o TNF- α em pacientes com Periodontite e AR foram relacionados com quadros de gengivite e periodontite²⁰. Já estudo de Ortiz et al.⁶, verificaram que a prescrição de fator anti-Necrose Tumoral alfa-TNF- α , associado a terapia periodontal não cirúrgica, proporcionou alguma melhora nos sinais e sintomas da AR. Os estudos^{11,12,13} que não apresentaram diferenças significativas entre os níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α em pacientes com DP e AR, sugeriram que certamente a medicação com AINES e corticóides utilizadas por esses pacientes, poderiam influenciar na redução dos níveis dessas citocinas inclusive contribuindo para redução da reabsorção óssea. Esse tipo de associação não foi verificada, nem para a destruição óssea do pulso nem para osso periodontal em estudo de Marrote et al.¹⁵.

A desregulação da resposta imune tem sido demonstrada tanto na AR quanto na DP^{18,19} e tanto em estudo de caso controle²¹ quanto em estudo de caso²², reduções expressivas na atividade da AR, redução na taxa de sedimentação de eritrócitos, de níveis de proteína C Reativa e TNF- α foram associadas como consequência da terapia periodontal nestes pacientes. Há um consenso entre os, estudos^{10,11,9,22,23}, que os mediadores inflamatórios estão associados a destruição tecidual e que níveis de citocinas estão presentes em maior quantidade no líquido sinovial e soro de pacientes com AR influenciando na produção de metaloproteinases, portanto com relação direta com a lise de colágeno nos quadros de periodontite¹¹.

CONCLUSÃO .

Com o exposto, verificou-se que embora com fatores etiológicos distintos, há semelhança nos mecanismos imunoinflamatórios que regulam a AR e a DP e que estes podem fundamentar essa relação de causalidade seja na iniciação ou na amplificação dessa resposta.

REFERÊNCIAS

1. PAPAPANOU, P.N. Periodontal disease : epidemiology. **Ann Periodontol** , v.1, n.1, p.1-36, Nov.1996.
2. PABLO, P, CHAPPLE ILC, BUCKLEY CD, DIETRIC T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology** 5, 218-224 (April 2009)
3. ALBANDAR, J.M. Global risk factors and risk indicators for periodontal disease. **Periodontology** 2000, Copenhagen, v.29, p.177-206, 2002.
4. 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. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism.**, Atlanta, v.31, n.3, p.315-324, Mar.1986.
5. MERCADO, F. B et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. **J. Periodontol**, 72 (6): 779-87, 2001.
6. ORTIZ P. BISSADA NF, PALOMO L , HAN Y.W. et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors **J Periodontol** 2009, Vol. 80, No. 4, Pages: 535-540.
7. EL DESOKY, E.S. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis : an overview. **Current Therapeutic Research**, Nova York, v.62, n.2, p.92-112, Feb. 2001.
8. KOBAYASHI T, ITO S, KURODA T, YAMAMOTO K, et al. The Interleukin and Fcγ Receptor Gene Polimorphisms in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. **J. Periodontol.**, v.64, p.474-484, 2007
9. CHAPPLE ILC, BUCKLEY CD, DIETRIC T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology** 5, 218-224 (April 2009).
10. ZHANG, D. Z. Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis. **J. Periodontol**, 23 (6): 498-501, 2005.
11. BOZKURT FY, 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** 2000;71:1756-1760.
12. BIYIKOGLU B; BUDUNELI N; KARDESLER L; AKSU K. et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1β and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease **J Clin Periodontol**;33(9):605-11, 2006 Sep.

- 13.MIRANDA LA, ISLABÃO AG, FISCHER RG, FIGUEIREDO, CMS et al. Decreased Interleukin-1 β and Elastase in the Gingival Crevicular Fluid of Individuals Undergoing Anti-inflammatory Treatment for Rheumatoid Arthritis. **J Periodontol**. V.78, p.1612-1619, 2007.
- 14.PERS,JACQUES-OLIVIER ;SARAUX,ALAIN ;PIERRE,ROSELYNE;YOUINOU, PIERRE.Anti-TNF-a Immunotherapy Is Associated With Increased Gingival Inflammation Without Clinical Attachment Loss in Subjects With Rheumatoid Arthritis. **J Periodontol** 2008;79:1645-1651.
- 15.MAROTTE, H. et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis patients extends the link between the HLA-DR shared epitope and bone destruction severity **Annal of the Rheumatic Disease**, 65 (7): 905-9, 2006.
- 16.BOZKURT FY ; AY, ZY; BERKER, E; TEPE, E ; AKKUS, S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report . **CYTOKINE** ,v. 35 issue: 3-4 ,Pages: 180-185, ed: aug 2006
- 17.HAVEMOSE-POULSEN A; WESTERGAARD J; STOLTZE K; SKJODT H; DANNESKIOLD-SAMSOE B; LOCHT H; BENDTZEN K; HOLMSTRUP P Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis . **J Periodontol** ;77(2):280-8, 2006
- 18.BARTOLD PM, MARSHALL, HAYNES DR. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Review. **J Periodontol**. V.76, p.2066-2074, 2005.
19. BAŞAK B, NURCAN B, LEVENT K, KENAN A, et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1 β and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. **J Clin Periodontol**,v. 33, n.9, p. 605-611, Sep. 2006.
- 20.NILSSON, M. & KOPP, S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. **J. Periodontol**. 79, 1689–1696 (2008).
- 21.AL-KATMA MK, BISSADA NF, BORDEAUX JM, SUE J. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. **JCR-Journal of Clinical Rheumatology**, v.13, n. 3, p.134-137, Jun. 2007.
- 22.CHIEKO K, TAKAYUKI K, FUSANORI N, HIDEKI O et al. A Case Report of Rheumatoid Arthritis Patient with Severe Periodontitis Whose Inflammatory Marker Improved by Periodontal Treatment. **Japanese Journal of Conservative Dentistry** v.46;n.1;p.110-117(2003).
- 23.GABRIEL, S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.27, n.2, p.269-281, May 2001.

- 24.HAVEMOSE-POULSEN A, SORENSEN LK, BENDTZEN K, HOLMSTRUP P. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. V.78, p.475-92, 2007.
- 25.HELENIUS LM, MEURMAN JH, HELENIUS I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005;63:284-93. 52.
- 26.REICHERT S, STEIN J, FUCHS C, JOHN V, SCHALLER H-G, MACHULLA HKG. Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 492–498.

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação periodontal e perda dentária em pacientes com artrite reumatóide

Leógenes Maia SANTIAGO¹, Jair Carneiro LEÃO², Renata CIMÕES³

¹ Mestrando em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

² Professor Associado do Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

³ Professora Adjunto do Departamento de Prótese e Cirurgia Buco Facial, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

Correspondência: Leógenes Maia Santiago
Rua Frei Caneca, 360 Heliópolis 55295-515 Garanhuns-Pernambuco Brasil
E-mail: leogenes@bol.com.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar a condição periodontal e perda dentária em pacientes com artrite reumatóide, relacionando também a doença periodontal presente.

Métodos: Foram examinados 106 pacientes, sendo 53 com artrite reumatóide e 53 controle, que foram emparelhados por idade e gênero. Foram coletados dados sócios demográficos e sobre saúde bucal e sistêmica. O exame clínico foi realizado por um único examinador e em cada dente houve registro de seis sítios. O diagnóstico de periodontite foi dado de acordo com o critério da Academia Americana de Periodontologia-AAP, e foram registrados dados sobre: sangramento gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção. O diagnóstico de artrite reumatóide seguiu o critério do Colégio Americano de Reumatologia-ACR.

Resultados: Os parâmetros clínicos de sangramento gengival e perda de inserção mostraram uma diferença estatisticamente significante entre os pacientes com artrite reumatóide e controle ($p < 0,001$). Os portadores de artrite reumatóide apresentaram maior média de perda de inserção. Em relação a quantidade de dentes ausentes, verificou-se que não houve diferença estatística entre os grupos estudo e controle. Para o grupo controle predominou a periodontite crônica localizada leve, e para o grupo com artrite houve predomínio de periodontite crônica generalizada leve.

Conclusões: Verificou-se que pacientes com artrite reumatóide apresentaram maior perda de inserção e sangramento gengival em relação ao grupo controle sendo a periodontite crônica generalizada leve a forma de doença periodontal prevalente. Em relação a profundidade de sondagem e perda dentária não foram observadas diferenças significantes.

Unitermos : Artrite reumatóide; doença periodontal; perda dentária.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) tem uma origem multifatorial que é inicialmente induzida por bactérias, mas tem sua progressão influenciada pelos mecanismos de defesa do hospedeiro frente a agressão de agentes bacterianos. Dessa forma a resposta imune tem um papel importante nas fases de instalação e progressão da doença mas que também é influenciada por fatores de risco biológicos e comportamentais. Estudos seccionais, analisando adultos de diferentes áreas geográficas, foram concordantes entre si em afirmar que, nos países desenvolvidos, as formas severas da doença periodontal afetavam uma minoria de indivíduos na faixa etária entre 20 e 40 anos, em proporção que não excedeu 10 a 15% da população examinada¹. A proporção, todavia aumenta consideravelmente com a idade, registrando uma elevada ocorrência da doença entre os 50-60 anos². Essa alta prevalência das doenças periodontais ocorre em diferentes populações e em todas as idades, variando na gravidade segundo a faixa etária, tipo de infecção, problemas sistêmicos e fatores de risco^{1,2}. Parece também não haver diferença de gravidade das doenças periodontais em países desenvolvidos em relação aos países em desenvolvimento³. A resposta imune humoral, especialmente em se tratando das imunoglobulinas G e A (IgG e IgA), desempenha um papel protetor na patogenia da doença periodontal⁴. A IL-1 e o Fator de Necrose Tumoral-FNT são citocinas inflamatórias que, em conjunto com as prostaglandinas, amplificam a resposta inflamatória e estimulam a produção de metaloproteinases da matriz que são responsáveis por grande parte da degradação conjuntiva na periodontite⁵ e na artrite reumatóide^{6,7}.

A artrite reumatóide (AR) acomete cerca de 0,5% a 1% da população em geral⁸, sendo que a faixa etária mais atingida é dos 30 aos 50 anos, e as mulheres são mais susceptíveis numa proporção homem/mulher por volta de 1:3⁹. O processo patológico da AR deve-se a mobilização linfocitária contra a sinóvia¹⁰. As células T, 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 FNT, prostagladina E2¹¹ e IL-1 e 6¹². Estes mediadores levam ao aumento da produção de metaloproteinases da matriz do tecido conjuntivo, como a collagenase, responsável pela reabsorção do tecido ósseo. Os portadores de AR estão sob maior risco de morte por infecções bacterianas e doenças

renais⁸. Sobre o papel das citocinas inflamatórias envolvidas nesse processo, a IL-1 e o FNT, controlam a expressão da ciclooxigenase 2 e da enzima óxido nítrico sintetase, regulando a produção de prostaglandinas e óxido nítrico, que promovem a inflamação e são associados ao processo de destruição dos tecidos articulares^{13,14}.

Foi relatado que a periodontite induz a uma estimulação antigênica de forma crônica como resultado da infecção verificando-se que entre os portadores de periodontite havia uma prevalência três vezes maior de indivíduos fator reumatóide positivo que na população em geral¹⁵. A existência de certo grau de semelhança entre as características clínicas e patogênicas da AR e DP são relatadas pelas suas condições de doenças inflamatórias que levam a destruição óssea^{16,17,18} devido uma desregulação da resposta imune¹⁹. Em estudo sobre as desordens sistêmicas de pacientes encaminhados para tratamento periodontal, um percentual de 9,68% dos pacientes relacionaram a AR²⁰

Existem razões para suspeitar que a periodontite interfere na susceptibilidade e no desenvolvimento de AR, já que há um aumento de citocinas e metaloproteinases da matriz gengival²¹. Ainda recorrendo sobre as citocinas inflamatórias, verificou-se que os níveis de citocinas são aumentados no líquido sinovial e soro de doentes com AR, relatando, ainda, o aumento da IL-1²² em níveis locais, em comparação a pacientes que apresentam apenas periodontite²³. Essa condição sugere a periodontite como um fator de risco para artrite, uma vez que, a exposição crônica aos lipolissacarídeos das bactérias presentes na DP agiriam como super-antígenos para o hospedeiro, agravando ainda mais o quadro da artrite reumatóide^{24,25}.

Por outro lado, como na AR ocorre desregulação imunológica que gera aumento de citocinas como a IL-1, IL-6 e FNT, essas na presença de patógenos periodontais e num meio propício, fazem com que haja uma maior susceptibilidade para periodontite^{26,27,28}.

Além disso, é bastante controverso o efeito que as medicações utilizadas por indivíduos com artrite podem exercer na DP^{29,30,31}. Existem ainda outros pontos comuns na patogênese da DP e da AR, como o fato de serem doenças crônicas ligadas a determinados perfis de resposta imunológica, relacionadas ao sistema HLA-DR(Complexo de histocompatibilidade), a produção de mediadores inflamatórios associados a destruição tecidual como a IL-1, o FNT e prostaglandina E2^{32,33}.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de caráter descritivo/observacional e analítico seguindo um desenho de estudo série de casos com controle em 106 pacientes de ambos os sexos, sendo 53 com diagnóstico de Artrite Reumatóide e 53 sem alterações sistêmicas (grupo controle), em Posto de Saúde Indianópolis, na cidade de Caruaru-PE, única Unidade de Referência para esses pacientes, no período de dezembro/2008 a maio/2009. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP da Associação Caruaruense de Ensino Superior-ASCES e os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão comuns aos grupos teste e controle foram: indivíduos de ambos os sexos; idade entre 30 a 70 anos; não ser diabético ou fumante; não fazer uso de aparelho ortodôntico; possuir um mínimo de seis dentes na cavidade bucal; não ser portador de alteração sistêmica que requeira antibioticoterapia profilática para atendimento; não ter recebido qualquer tratamento periodontal (incluindo profilaxia) e ou antibioticoterapia nos últimos seis meses; não estar fazendo uso de colutórios/antisséptico bucal; não estar grávida ou lactante.

O Grupo estudo foi composto de 53 pacientes portadores de artrite reumatóide, segundo critérios do Colégio Americano de Reumatologia-ACR³⁴ e encaminhados para exame na pesquisa por médico Reumatologista. Os pacientes foram convidados a participar do estudo após consulta reumatológica, sendo o critério de inclusão específico para esse grupo o de possuir diagnóstico de artrite reumatóide há mais de um ano e não possuir qualquer outra doença autoimune. Para o grupo controle foram selecionados também 53 pacientes, sem alterações sistêmicas ou AR, entre os acompanhantes dos pacientes com AR que se enquadrassem nos critérios de inclusão. Este grupo foi constituído de forma a possuir características demográficas semelhantes ao grupo teste, sendo que o critério de inclusão específico para esse grupo foi o de não possuir AR ou qualquer outra doença auto-imune. Esses pacientes deveriam possuir prontuário médico atualizado nesta mesma Unidade de Saúde, que pudesse subsidiar a coleta de dados sobre a saúde sistêmica.

Procedimentos clínicos de coleta de dados

Todos os voluntários responderam a um questionário padrão de Saúde (Sistêmica e Bucal) sobre histórico médico, uso de medicamentos nos últimos três meses, frequência e higiene bucal. Todos os 106 voluntários foram examinados quanto a condição periodontal e perda dentária por um único examinador previamente treinado e calibrado para mensuração dos dados, aplicação dos índices e diagnóstico periodontal. Para cada dente foram sondados seis sítios: méso-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesiolingual, médio lingual e disto-lingual usando sonda periodontal milimetrada tipo PC-15 marca Golgran-Millennium®. Foram avaliados os parâmetros de sangramento gengival³⁵, profundidade de sondagem e perda de inserção bem como determinados os diagnósticos para DP, segundo a Academia Americana de Periodontologia-AAP 1999³⁶. As medidas de profundidade de sondagem tiveram como referência a distância da margem gengival ao fundo da bolsa ou sulco do elemento dental.

Para a medida e definição dos níveis de perda de inserção foi determinada a soma da profundidade de sondagem e recessão. Não havendo recessão esta medida equivale a profundidade de sondagem a partir da junção esmalte-cimento. Para determinação dos diagnósticos foram observados os seguintes critérios da AAP³⁶: Periodontite Crônica quanto à extensão: localizada $\leq$ de 30% de sítios afetados; generalizada $>$ de 30% de sítios afetados. Periodontite Crônica quanto a severidade: leve: 1 a 2 mm de perda de inserção; moderada: 3 ou 4 mm de perda de inserção; severa: $=$ ou >5 mm de perda de inserção. Para determinação dos dentes ausentes da cavidade bucal foram verificados os dentes ausentes não considerando o terceiro molar. Quanto a avaliação da AR, os dados foram coletados de prontuários médicos, sendo estes utilizados para avaliar a condição reumatológica dos pacientes do grupo estudo, segundo critérios do ACR bem como para registrar o tempo de doença e uso de medicamentos.

Análise Estatística

Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas e desvios-padrão, com valores mínimo e máximo, para indicar a variabilidade dos dados. Os dados das condições periodontais e de perda dentária não apresentaram distribuição

normal, assim foi utilizado o teste não-paramétrico de hipótese de Mann-Whitney. Para verificação da normalidade dos dados foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilks. Para estas análises foram rejeitadas as hipóteses nulas para $p \leq 0,05$. A análise estatística foi realizada com o uso do Statistical Package for Social Science (SPSS Inc., versão 13,0).

Resultados

Dos 53 pacientes examinados no grupo estudo, portadores de artrite reumatóide, 84,9%, eram mulheres, enquanto os homens corresponderam 15,1% do grupo. Já no grupo controle, também com 53 pacientes, 7,54 % eram homens e 92,45 % mulheres (Tabela 1). No grupo estudo a idade média dos indivíduos foi de 46,8, (desvio padrão $s = 8,5$ anos).

Tabela 1. Dados demográficos dos voluntários examinados

		Estudo (n=53)	Controle (n=53)
Gênero	M	8	4
	F	45	49
Idade	(mediana)	46,8	47,3
Renda familiar (SM) %	< 1	1,89	0,00
	de 1 a 3	75,47	83,01
	> 3	22,64	16,99
Escolaridade %	Fund. incompleto	62,26	43,99
	Fund. completo	32,07	5,30
	Ensino médio	5,67	50,71
Diagnóstico da AR	Min.	1	-
	Média	4	-
	Máx.	7	-
Uso de drogas (imunoreguladoras, esteroidais e não esteroidais)		100%	-

Onde SM: Salário Mínimo (R\$465,00); AR: Artrite Reumatóide ;

No grupo controle a idade média dos indivíduos foi de 47,3, (desvio padrão $s = 7,7$ anos). As características de escolaridade não foram semelhantes entre os dois grupos, sendo observada essa semelhança em relação a renda familiar, onde verificou-se

que houve uma associação significativa entre maior renda e maior profundidade de sondagem ($p<0,05$) no grupo estudo (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição da renda familiar e da profundidade de sondagem

Grupo Estudo (n=53)	Profundidade de sondagem (mm) mediana
Renda familiar de < 1 SM	2,10
Renda familiar 1 a 3 SM	2,40
Renda familiar > 3 SM	2,97

$P<0,05$ Kruskal-Wallis

Quanto a escolaridade, no grupo estudo (Tabela 3) foi verificada uma associação significativa entre maior perda de inserção e menor escolaridade ($p<0,05$).

Tabela3. Distribuição da escolaridade e de perda de inserção

Grupo Estudo (n=53)	Profundidade de sondagem (mm) mediana
Fundamental incompleto	1,67
Fundamental completo	1,36
Ensino médio	1,30

$P<0,05$ Kruskal-Wallis

Em relação a quantidade de dentes ausentes, verificou-se que não houve diferença estatística entre os grupos teste e controle, $p>0,05$ (Tabela 4). Média de 12 dentes ausentes no grupo controle e de 11 dentes no grupo teste.

Os parâmetros clínicos de sangramento gengival, e de perda de inserção em mm (milímetros) mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre os dois

grupos ($p<0,001$), sendo que maior perda de inserção foi verificada nos portadores de AR (Tabela 4). Já o parâmetro de profundidade de sondagem não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 4. Média, mediana e desvio padrão dos parâmetros periodontias de sangramento gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção e do número de dentes ausentes na cavidade bucal em indivíduos de cada grupo.

Grupo	sangramento gengival (%)	profundidade de sondagem (mm)	perda de inserção (mm)	Número de dentes Média(mediana +/- s)
Estudo (n=53)	74 (78 +/- 18) *	2,6(2,40 +/- 0,53)	1,69(1,70 +/- 0,43)*	12 (11 +/- 7)
Controle (n=53)	46(44 +/- 21) *	2,54(2,50 +/- 0,65)	1,32(1,27 +/- 0,78)*	11 (10 +/- 5)

* $p<0,001$ comparando-se teste/controle (teste de Mann-Whitney)

Normalidade dos dados dos dois grupos rejeitada - Shapiro-Wilk ($p<0,05$)

Em ambos os grupos foi verificado associação entre a idade e o número de dentes perdidos bem como entre a idade e a profundidade de sondagem. Nestes casos quanto maior a idade, maior a quantidade de dentes perdidos e maior profundidade de sondagem.

Em relação a ocorrência da Doença Periodontal nos dois grupos, foi observada que a Periodontite Crônica foi a forma prevalente em ambos (Tabela 5). Entretanto, em relação as suas formas de extensão (localizada e generalizada) houve uma diferença significativa entre os grupos.

Tabela 5. Distribuição (%) quanto ao diagnóstico da Doença Periodontal presente nos grupos.

Grupo	PCLL	PCLM	PCLS	PCGL	PCGM
Estudo (n=53)	1,9*	0,0	0,0	96,2 *	1,9
Controle (n=53)	39,6*	1,9	1,9	56,6 *	0,0

Onde: PCLL-Periodontite Crônica Localizada Leva;PCLM-Periodontite Crônica Localizada Moderada;PCLS-Periodontite Crônica Localizada Severa;PCGL-Periodontite Crônica Generalizada Leva;PCGM-Periodontite Crônica Generalizada Moderada.

DISCUSSÃO

Além de avaliar as condições periodontais e perda dentária em pacientes com AR (estudo) e em pacientes não portadores de AR (controle), também foi objetivo do presente estudo, posicionar questões de natureza demográfica, como idade, gênero, renda familiar e escolaridade. Apesar da diferença verificada no aspecto escolaridade, os demais dados mostraram-se semelhantes entre os dois grupos. O gênero feminino apresentou-se com um número maior de pacientes, reforçando os achados de estudos que indicaram essa relação de três mulheres para um homem com artrite reumatóide³⁷. Não foram observadas diferenças significativas entre aumento das faixas salariais com a redução dos níveis de perda de inserção e sangramento em ambos os grupos.

Esse parâmetro de renda familiar reforça resultados já encontrados que quanto ao aspecto de gravidade da DP, parece não haver diferença entre países desenvolvidos em relação aos em desenvolvimento³.

No aspecto escolaridade, o estudo mostrou uma relação direta entre o baixo nível de escolaridade e a perda de inserção periodontal aumentada, em ambos os grupos.

Esses achados corroboram a necessidade de uma devida orientação para educação em saúde visando a manutenção da saúde bucal pelo efetivo controle de placa, sendo que em pacientes com AR essas orientações são ainda mais importantes para reduzir parâmetros inflamatórios periodontais³⁸.

Em relação a perda dentária não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, corroborando os achados de estudo recente⁴⁰, que defenderam não existir diferenças entre a média de dentes perdidos entre grupo controle e experimental e divergindo do verificado em outros estudos^{26,28,39,41} onde houve maior perda dentária no grupo com AR. Essa condição pode ser explicada pela diferença de idade média nos estudos realizados bem como da variabilidade do tempo médio de diagnóstico nos grupos com AR.

O diagnóstico da AR permite estimar o início da terapia medicamentosa (imunoreguladoras, esteroidais e não-esteroidais em associação ou não) e essa pode, pela capacidade de bloquear a síntese de cicloxigenase, responsável pela produção da prostaglandina E2, alterar a quimiotaxia de neutrófilos para os sítios de inflamação, podendo reduzir a inflamação tecidual e perda óssea¹⁰, com reflexos no quadro de gengivite e periodontite^{22,42,43,44}. Essa condição encontrada pode estar relacionada com o fato do tempo médio de medicação utilizada pelos pacientes com AR ter sido menor que

o encontrado nos estudos citados. Dessa forma, a necessidade de atenção quanto à saúde periodontal nos pacientes com AR deve ser observada já partir do diagnóstico inicial⁴⁵.

Parece ser o aspecto medicamentoso um dos fatores contribuintes para que o estabelecimento da relação entre DP e AR, seja dificultado, uma vez que, os resultados desses estudos variam bastante dependendo do uso desses medicamentos⁴⁶.

Nesse contexto, pode-se relacionar que a ocorrência da PCGL e da perda de inserção ter sido estatisticamente significativa em pacientes do grupo estudo, pode estar relacionada com as alterações no perfil imunoinflamatório⁴⁷ que ao estimular uma proliferação acentuada de macrófagos, citocinas inflamatórias e metaloproteínases, estes podem participar ativamente dos processos de destruição óssea e do conjuntivo na periodontite^{5,48}. Outro aspecto importante na avaliação para presença da DP, o sangramento a sondagem, mostrou-se estatisticamente significativa no grupo estudo, demonstrando que as condições nesse grupo se mostraram mais desfavoráveis em relação ao grupo controle e nesta situação permitindo corroborar estudos^{38,45} que reafirmaram a necessidade de melhorar as condições de higiene bucal nesse grupo de pacientes.

Recentemente tem sido sugerido também que alterações microvasculares em periodonto de pacientes com AR, podem ter reflexos diretos na ocorrência de DP nesses pacientes⁴⁹. Estudos anteriores^{19,23,26,33,50} relacionaram dados de perda de inserção e profundidade de sondagem entre os aspectos da condição periodontal que se mostraram alterados nos pacientes com AR, entretanto não foram posicionados os diagnósticos periodontais, fato este devidamente verificado neste estudo. Certamente esse diferencial permite um entendimento quanto aos aspectos de severidade e extensão da DP presente em ambos os grupos, segundo critérios da AAP. Dessa forma, como o estudo foi realizado em Centro de Referência no município para pacientes com AR, esses achados da condição periodontal podem refletir a realidade da população atendida nessa Unidade.

CONCLUSÕES

Verificou-se que na amostra estudada, pacientes com AR, apresentaram uma maior ocorrência da periodontite crônica generalizada leve, maior perda de inserção e maior sangramento gengival quando comparados aos pacientes do grupo sem Artrite

Reumatóide. Em relação a perda dentária e profundidade de sondagem não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

REFERÊNCIAS

1. Norderyd O, Hugoson A. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, v.25, n.12, p.1022-1028, Dec. 1998.
2. Papapanou PN. Periodontal disease : epidemiology. *Ann Periodontol* , v.1, n.1, p.1-36, Nov.1996.
3. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal disease. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v.29, p.177-206, 2002.
4. Kinane, DF, Mooney, J, Mac Farlane TW, MC Donald M. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patient with chronic periodontitis: correlation with clinical indices. *Oral Microbiology and Immunology*. V.8,p-65-68, 1993.
5. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.*, Chicago, v.64, suppl. 5, p.474-484, May, 1993.
6. Okada Y, Nagase H, Harris Jr ED. Matrix metalloproteinases 1, 2 and 3 from rheumatoid synovial cells are sufficient to destroy joints. *J. Rheumatol.*, Oslo, v.14, p.41-42, 1987.
7. Altomonte L, Zoli A, Mirone L, Scolieri P, Magaro M. Serum levels of interleukin-1b, tumor necrosis factor-a and interleukin-2 in rheumatoid-arthritis - correlation with disease-activity. *Clinical Rheumatology*, v. 11, p. 202-205, 1992.
8. Symmons DP, Jones MA, Scott DA, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 25: 1072-1077, 1998.
9. Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and amortality. *Am J Epidemiol* 111: 87-98, 1980.
10. EL Desoky, E.S. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis : an overview. *Current Therapeutic Research*, Nova York, v.62, n.2, p.92-112, Feb. 2001.
11. Biyikoglu B; Buduneli N; Kardesler L; Aksu K. et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease *J Clin Periodontol*;33(9):605-11, 2006 Sep.

- 12.Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, et al. The Interleukin and Fcγ Receptor Gene Polimorphisms in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J. Periodontol.*, v.64, p.474-484, 2007.
- 13.Bingham CO. The patoghnesis of rheumatoid arthritis: pivotal citokynes involved in bone degradation and inflammation. *J. Rheumatol.* Toronto, v.65, suppl., p.3-9, Sept.2002.
- 14 Başak B, Nurcan B, Levent K, Kenan A, et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1β and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease.*J Clin Periodontol*,v. 33, n.9, p. 605-611, Sep. 2006.
- 15.Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J. Clin. Immunol.* New York, v.11, n.3, p.132-142, May 1991.
- 16 Gabriel, S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. Nrth Am.*, Philadelphia, v.27, n.2, p.269-281, May 2001.
- 17.Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Bendtzen K, Holmstrup P. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* V.78, p.475-92, 2007.
- 18.Marotte, H. et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis patients extends the link between the HLA-DR shared epitope and bone destruction severity *Annal of the Rheumatic Disease*, 65 (7): 905-9, 2006.
- 19.Bartold PM, Marshall, Haynes DR. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Periodontol.* V.76, p.2066-2074, 2005.
20. Dumitrescu AL. Occurrence of self-reported systemic medical conditions in patients with periodontal disease. *Rom J Intern Med.* 44(1):35-48, 2006.
- 21.Ramamurthy NS. Experimental Arthritis in Rats Induces Biomarkers of Periodontitis Which Are Ameliorated by Gene Therapy With Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases. *J Periodontol.* V.76, n.2, p.229-233, 2005.
- 22.Reichert S, Stein J, Fuchs C, John V, Schaller H-G, Machulla HKG. Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 492–498.
- 23.Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietric T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology* 5, 218-224 (April 2009).
- 24.Mikael N, Sigvard K. Gingivitis and Periodontitis Are Related to Repeated High Levels of Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Rheumatoid Arthritis . *J Periodontol* Sep 2008, Vol. 79, No. 9, Pages 1689-1696: 1689-1696.

- 25.Yavuzylmaz E, Yamalik N, Calguner M, Ersoy F, Baykara M,Yeniay I. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent* 1992;34:89-95.
- 26.Sjostrom L, Laurell L, Hugoson A, Hakansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;17:234-6.
- 27.Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2248-51.
- 28.Miranda LA, Islabão AG, Fischer RG, Figueiredo, CMS et al. Decreased Interleukin-1 β and Elastase in the Gingival Crevicular Fluid of Individuals Undergoing Anti-inflammatory Treatment for Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol*. V.78, p.1612-1619, 2007.
- 29.Lohinai Z, Stachlewitz R, Szekely AD, Feher E et al. Evidence for the expression of ciclooxigenase-2 enzyme in periodontitis. *Life Sci., Oxford*, v.70, n.3, p.279-290, Dec. 2001.
- 30.Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of seletive ciclooxigenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. . *J Periodontol*. V.74, n.1, p.57-63, 2003.
- 31.Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol*. v.60, p.485-490, 1989.
- 32.Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001; 72:779-787.
- 33.Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relation ship rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Periodontol*. 2003; 30:761-772.
- 34.Arnett, F.C.; edworthy, S.M.; Bloch, D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- 35.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.
- 36.Armitage GC, Development of a aclassification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* n.1, v.4, p.1-6, 1999.
- 37.Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol*, v.111, n.1, p.87-98, 1980.
38. Pischon N, Pischon T, Krogër J, Gumez E, Kleber, B.M- et al. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene and Periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:979-986.

39. Bozkurt FY, 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* 2000;71:1756-1760.
40. Zhang, D. Z. Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis. *J. Periodontol*, 23 (6): 498-501, 2005
41. Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL. Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. *J Periodontol* 2005;76:1910-8.
42. Mikael N, Sigvard K. Gingivitis and Periodontitis Are Related to Repeated High Levels of Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol* Sep 2008, Vol. 79, No. 9, Pages 1689-1696: 1689-1696
43. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han Y.W. et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol* 2009, Vol. 80, No. 4, Pages 535-540: 535-540.
44. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. v.32, n.4, p. 412-416, 2005
45. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *JCR-Journal of Clinical Rheumatology*, v.13, n. 3, p.134-137, Jun. 2007.
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. Chieko K, Takayuki K, Fusanori N, Hideki O et al. A Case Report of Rheumatoid Arthritis Patient with Severe Periodontitis Whose Inflammatory Marker Improved by Periodontal Treatment. *Japanese Journal of Conservative Dentistry* v.46;n.1;p.110-117(2003).
48. Havemose-Poulsen A; Westergaard J; Stoltze K et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*;77(2):280-8, 2006.
49. Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis *Clin Hemorheol Microcirc*;37(3):229-35, 2007.
50. Pablo, O, Dietrich, T, McAlindon, TE. Association of Periodontal Disease and Tooth Loss with Rheumatoid Arthritis in the US Population. *J. Rheumatol*, 35: 70-76, 2008.

APÊNDICES

APÊNDICES

A – Ficha de Clínica e Questionário de Anamnese

B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

C – Critérios para Classificação de artrite reumatóide

APÊNDICE A

FICHA CLÍNICA

Data : ____/____/200__

Nome: _____ Gênero : () M () F

Prontuário: _____ Idade : _____

[illegible]

[illegible]

SANGRAMENTO GENGIVAL

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	Faces	%
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38		

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DIAGNÓSTICO PERIODONTAL:

- a) Quanto à extensão:

() Periodontite crônica localizada

() Periodontite generalizada
- b) Quanto à severidade:

() Periodontite crônica leve

() Periodontite crônica moderada

() Periodontite crônica severa

Questionário de Anamnese/Coleta do prontuário

Nome : _____

Endereço : _____

Cidade: Caruaru – PE Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Gênero : () masculino () feminino Estado Civil: _____

Idade : _____ anos Profissão: _____

Renda familiar :

() menos de 1 salário mínimo () de 1 a 3 salários mínimo

() acima de 3 salários mínimo

Escolaridade: Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Fundamental completo ()

Ensino Médio ()

Há quanto tempo recebeu o diagnóstico de Artrite Reumatóide : _____ anos

Possui algum outro problema de saúde ? _____

Está em tratamento médico ? () sim () não

Para que tratamento? _____

Uso de medicamentos ? () não () sim Há quanto tempo: _____

Quais/posologia :

Já realizou algum tratamento gengival/periodontal ? () Não

() Sim. Há quanto tempo ? _____ () Não lembra

Realiza escovação regularmente? () sim () não Frequência: _____

Sua gengiva sangra? () sim () não

APÊNDICE B**Comitê de Ética em Pesquisa- CEP****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “Avaliação Periodontal e perda dentária em pacientes com Artrite Reumatóide”. A sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição. O objetivo deste estudo é avaliar a possível associação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatóide.. Sua participação nesta pesquisa consistirá de um exame clínico para avaliar a condição periodontal e de resposta a questionário. Os riscos relacionados com sua participação são mínimos e o desconforto será atribuído ao tempo necessário para realização do exame. O benefício que sua participação trará está relacionado ao conhecimento da sua condição periodontal para correto tratamento da doença, e prevenção da sua progressão além de encaminhamento para tratamento nesta unidade de Saúde no Setor Odontológico . A sua identidade será guardada e sua participação não terá qualquer benefício financeiro. Os resultados desta pesquisa serão encaminhados para publicação e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Caso necessite de mais informações sobre o trabalho, ligue para o Prof. Leógenes Maia Santiago, responsável pela pesquisa no telefone 81-2103-2000, ou fale pessoalmente às 3ª, 4ª e 5ª. feiras na Faculdade de Odontologia de Caruaru – PE, Av. Portugal, 584, Bairro Universitário.

Atenciosamente

Dr. Leógenes Maia Santiago (Pesquisador responsável)

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação, e concordo,
voluntariamente, em participar da pesquisa

Caruaru, de de 200__.

Nome: _____

R.G. _____

Assinatura: _____

APÊNDICE C

CRITÉRIOS REVISADOS PELO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA

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 articulações	No mínimo 3 articulações diferentes, acometidas simultaneamente, com edema ou rubor, calor e dor vistos por médico
Artrite de articulações das mãos e punhos	No mínimo 1 articulação edemaciada, em Punhos (articulações metacarpofalangeanas ou falangeanas proximais)
Artrite simétrica	Envolvimento bilateral simultâneo (acometimento articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas e metatarsofalangeanas)
Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras, ou em

	regiões justa-articulares, observadas pelo médico
Fator reumatóide	Demonstração do fator reumatóide por qualquer método que seja positivo
Alterações Radiográficas	Alterações típicas, vistas em pósterio-anterior, de mãos e punhos, que incluem: osteopenia periarticular e erosões ósseas.

ANEXOS

ANEXOS

1 – Normatização do artigo de revisão

2 – Normatização do artigo original

3 – Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da ASCES

Anexo 1

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal - eISSN: 1698-6946

JOURNAL SECTIONS

1. Letters to the Editor
2. Oral Medicine and Pathology
Clinicopathological as well as medical or surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, and temporomandibular joints, as well as orofacial neurological disorders, neck and facial pathology, and systemic conditions with an impact on the oral cavity.
3. Odontostomatology for the disabled or special patients
Articles discussing medical problems in Odontology will also be included, with a special focus on the clinico-odontological management of medically compromised patients, and considerations regarding high-risk or disabled patients.
4. Oral Surgery
Surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, teeth, temporomandibular joints, implants, oral surgical procedures. Surgical management of diseases affecting head and neck areas.
5. Periodontology
6. Community and Preventive Dentistry
7. Biomaterials and Bioengineering in Dentistry
8. Clinical and Experimental Dentistry
Articles on Restorative Dentistry, Endodontics, Prosthesis, Orthodontics, Odontopediatrics.

ARTICLE SUBMISSION

Articles may only be submitted through our web site.
Log in our web site and we will send you a USER NAME and PASSWORD to send the article.
<http://www.medicinaoral.com/indexi.htm>

In the submit process (<http://www.medicinaoral.com/medoral.htm>):

- First you have to upload the word documents (we only accept word documents, we do not accept pdf etc.). The WORD documents should include (in an unique word document): The title of the article, the authors, the address for correspondence, the Running Title, Key words, abstract, the text of the article, the references, the tables and the legends of the figures. The size of the word document has to be lower than 1 MB.
- Then you have to insert the FIGURES in JPEG format (less size than 1 MB). We ONLY accept figures in this format and not bigger than 1 MB in size. For colour figures in 600 dpi, and halftones 300 dpi. You should not insert the figures in the word document.
- For the citation of the REFERENCES (see at the end of the instructions).

All accepted articles of this ONLINE VERSION will be published in ENGLISH and included in the SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (since 2008), JOURNAL CITATION REPORTS (since 2008), INDEX MEDICUS, MEDLINE, PUBMED, SCOPUS, EXCERPTA MEDICA, INDICE MEDICO ESPAÑOL.

Articles will normally be included in one of the different journal sections. Authors should indicate the section in which they wish their article to be included, although the Editor may change this upon advice from reviewers. Articles received will always undergo revision by a committee of experts (*peer review process*). Only original articles will be accepted, authors being responsible for the meeting of this regulation. Authors are also **RESPONSIBLE** for all opinions, results and conclusions contained in articles, which will not necessarily be shared by the journal's Editor and reviewers. All accepted articles become the property of Medicina Oral S.L., and their date of reception and acceptance will be reflected; thus, their subsequent publication in other media is not allowed without written permission by the Editor. Authors will transfer IN WRITING the copyright of their contributions to Medicina Oral S.L.

TYPES OF ARTICLES:

1. **Research articles:** Analytical investigations such as cross-sectional surveys, case-control studies, cohort studies and controlled clinical trials will be recommended for publication. For clinical trials, authors must specify legal permissions obtained. Articles should not exceed 12 pages (including references) in DIN A-4 format, 30 lines per page. Not more than three figures and two tables should be included; up to 20 references.

2. **Review articles:** Articles of special interest and those entailing an update on any of the topics identified as subjects for this journal will be accepted. They should not exceed 12 pages (references included) in DIN A-4 format, with 30 lines per page. They should contain a maximum of three figures and two tables per article; up to 20 references.
3. **Case reports:** One or more special interest case reports may be included. They should not exceed 6 pages (references included) in DIN A-4 format, with 30 lines per page. A maximum of three figures and one table may be included in each report; up to 15 references.

ARTICLE STRUCTURE

Articles should include the following:

1. First page: *This should include the title of the article, as well as a running title, the authors' full name and academic post, and an address for correspondence, including telephone and fax numbers, and e-mail address.*

2. Following pages: *These in turn will include the following headings, according to the type of contribution (research articles, review articles or case reports):*

Research articles

— Summary, containing 150-300 words ALWAYS structured as: objectives, study design, results and conclusions - Key words - Introduction - Material and methods: specifying statistical procedures used - Results - Discussion - References.

Review articles

— Summary: containing 150-300 words - Key words - Main text, which should when possible be made up of the following paragraphs: Concept, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical picture, Complementary explorations, Diagnosis, Prognosis, Management - References.

Case reports

— Summary: containing 150-300 words - Key words - Introduction - Case reports - Discussion - References.

REFERENCES

1. We do NOT accept book references.
2. We only admit references of articles INDEXED in PubMed-Medline.
3. The references should be numbered consecutively in order of appearance, being quoted between parentheses in the text. Unpublished observations and personal communications should not be included as references. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals format is required throughout.
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Example: Authors numbering six or less should all be quoted, when more authors are present, first six names will be quoted, followed by et al.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

4. We ONLY admit up to 20 references for research and reviews articles. For clinical cases up to 15 references.

Information:

E-mail: medicina@medicinaoral.com

Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus, MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica, Embase, SCOPUS
- Índice Médico Español

Anexo 2

Instructions to Authors

Updated July 2009

This update includes revised sections on State of the Art Reviews and Case Reports and Case Series. Other revisions and important items are highlighted in boldface type.

CONTENT

The *Journal of Periodontology* publishes articles relevant to the science and practice of periodontics and related areas. Manuscripts are accepted for consideration with the understanding that text, figures, photographs, and tables have not appeared in any other publication, except as an abstract prepared and published in conjunction with a presentation by the author(s) at a scientific meeting, and that material has been submitted only to this journal.

MANUSCRIPT CATEGORIES AND SPECIFIC FORMATS

Submissions to the *Journal of Periodontology* should be limited to one of the categories defined below. Specific information regarding length and format is provided for each category. Please also refer to the instructions provided under Manuscript Submission, Preparation, and Format.

All manuscripts will be reviewed by the Editors for novelty, potential to extend knowledge, and relevance to clinicians and researchers in the field. Some manuscripts will be returned without review, based on the Editors' judgment of the appropriateness of the manuscript for the *Journal of Periodontology*.

ORIGINAL ARTICLES

These are papers that report significant clinical or basic research on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of the different forms of periodontal disease. Papers dealing with design, testing, and other features of dental implants are also included.

Format

Original articles must be limited to 4,000 words (excluding the abstract, references, and figure legends). The reference list should not exceed 50 references, and the combined number of figures and tables must be six or fewer. Multi-panel figures are acceptable.

Abstract

All original articles should be submitted with a structured abstract, consisting of no more than 250 words and the following four paragraphs:

- * **Background:** Describes the problem being addressed.

- * **Methods:** Describes how the study was performed.
- * **Results:** Describes the primary results.
- * **Conclusions:** Reports what authors have concluded from these results, and notes their clinical implications.

Introduction

The Introduction contains a concise review of the subject area and the rationale for the study. More detailed comparisons to previous work and conclusions of the study should appear in the Discussion section.

Materials and Methods

This section lists the methods used in the study in sufficient detail so that other investigators would be able to reproduce the research. When established methods are used, the author need only refer to previously published reports; however, the authors should provide brief descriptions of methods that are not well known or that have been modified. Identify all drugs and chemicals used, including both generic and, if necessary, proprietary names and doses. The populations for research involving humans should be clearly defined and enrollment dates provided.

Results

Results should be presented in a logical sequence with reference to tables, figures, and illustrations as appropriate.

Discussion

New and possible important findings of the study should be emphasized, as well as any conclusions that can be drawn. The Discussion should compare the present data to previous findings. Limitations of the experimental methods should be indicated, as should implications for future research. New hypotheses and clinical recommendations are appropriate and should be clearly identified. Recommendations, particularly clinical ones, may be included when appropriate.

STATE OF THE ART REVIEWS

These are focused reviews of basic and clinical science related to periodontics and implant dentistry. These reviews should be concise and address an important and timely clinical question. Authors should discuss clinical relevance and the impact on future understanding and practice. The review should be based on a critical assessment of the literature and should use the format and methods of a "systematic review." Detailed descriptions of the

Instructions to Authors

systematic review methodology are available on the Web site of the Berkeley Systematic Reviews Group (available at: www.medepi.net/meta/) and in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.¹ There are many excellent published examples of systematic reviews, including "Periodontal Disease and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis" by Humphrey et al.²

Authors of systematic reviews that include a meta-analysis should refer to the QUOROM statement.³ Authors of systematic reviews without meta-analysis should refer to the reviews edited by Cook et al.⁴ and Mulrow et al.⁵

1. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [serial on the Internet]. September 2008; version 5.0.1. Available at: www.cochrane-handbook.org.
2. Humphrey L, Fu R, Buckley D, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23: 2079-2086.
3. Moher D, Cook D, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup D. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: The QUOROM statement. *Lancet* 1999;354: 1896-1900.
4. Cook D, Mulrow C, Haynes R. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-380.
5. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127: 989-995.

Format

The abstract should summarize the main conclusions of the review in 350 words or less. Systematic review articles should: define a clear and clinically relevant research question; retrieve and describe the limitations of previously published reviews on this topic; and justify the need for a systematic review. The review should then define the search strategy used to identify primary articles; describe the methods used to select primary studies; specify inclusion and exclusion criteria (criteria for selecting primary studies should be based on population studied, intervention or exposure, study outcomes, and study methodology); perform a blinded assessment of the quality of the selected articles; describe the reliability of this process in terms of agreement between two

evaluators; account for all studies identified by the search and justify exclusions; state their conclusions; compare their conclusions to the literature and current standard of care; outline the limitations of the review; and suggest areas for future research.

Papers should be balanced, literature-based reviews that are concise (2,000 to 3,000 words) with about 100 key references. Tables and figures should be limited to those essential to convey the results of the review, and the total combined number of tables and figures should not exceed six. Since critical reviews require selection of reports and interpretation of data, authors should disclose financial interest in the companies making products or providing services described in the review.

COMMENTARY

The purpose of these papers is to provide a forum for discussion of controversies and other issues as they relate to the practice of periodontics and implant dentistry. Full and balanced discussion of controversies on important issues is encouraged. This may result in several authors each presenting a relevant viewpoint. Commentary articles should be concise (2,000 to 3,000 words); however, they should be complete and balanced, which may require that the issue or controversy addressed be highly focused. Appropriate references should be cited.

Format

Introduction

This section should clearly state the clinical question or issues to be discussed and document their importance and timeliness.

Body

The body should present the information supporting all aspects of the issues. This portion of the Commentary may be subdivided as appropriate with headings. Figures, tables, and other illustrative materials may be incorporated.

Summary

The summary should place the issue in perspective and point a way for future directions in addressing the controversy.

Acknowledgments

Since these papers allow authors to express their opinions on a subject, it is extremely important that authors disclose any and all affiliations, financial position, or any other information that constitutes a real or perceived conflict of interest.

Instructions to Authors

CASE REPORTS AND CASE SERIES

The *Journal of Periodontology* publishes selected case reports and case series that describe unusual case presentations, complex diagnoses, and novel approaches to treatment within the scope of practice of periodontology. These case reports provide valuable information for clinicians and teachers in the field.

The requirements for patient consent, privacy, and institutional approval are well defined for manuscripts describing research on human subjects. These basic requirements are described by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in their Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (available at: www.icmje.org) and are interpreted in the instructions to authors of all peer-reviewed biomedical journals, including the *Journal of Periodontology*.

Due to the changing ethical and legal environment around the use of patient information, the editorial team has received multiple questions about the need for subject consent from patients described in case reports submitted for publication.

The following applies to most case reports and case series. It should be noted that the editors will determine whether specific case reports and case series require additional approvals beyond what is described below.

Requirement for Ethics Board Approval

Most case reports and case series are a retrospective description of clinical findings in a case or an observed course of events that document a new aspect of patient management during the normal course of clinical treatment. Since there is no hypothesis testing, no systematic data collection beyond that which is part of routine clinical practice, no data analysis, and the work has already been done, case reports and case series do not usually qualify as "research" requiring approval from ethical boards designed to protect humans involved in clinical research.

(U.S. Fed. definition: "RESEARCH is any systematic investigation, including research development, testing and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge.")

Example 1: Series of private practice implant cases in patients who have been taking bisphosphonates. Authors describe the findings in each case, which are collected and reported in a table format.

Example 2: Authors collect series of private practice implant cases in patients who have or have

not been taking bisphosphonates. The sample size is sufficient for data analysis, and authors analyze and report the incidence of complications.

Example 1 does not qualify as "research," but example 2 does qualify and requires ethical approval.

Privacy in Case Reports

No patient identifiers should be included in case reports or case series. If the authors choose to include any subject identifiers, the authors must include the patient's informed consent to publish the information.

Our policy conforms to the Uniform Requirements, which states: "Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published."

It should be noted that patients may have given a signed "consent to treat," but that does not constitute permission to publish their case with personal identifiers unless they have explicitly approved the manuscript. Likewise, patient consent under government privacy rules, such as the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) in the United States, does not constitute permission to publish their case with personal identifiers unless they have explicitly approved the manuscript.

Further information about the preparation of case reports and case series is provided below.

Case Reports

These manuscripts emphasize clinical periodontics and related oral medicine and pathology. Unusual cases illustrating lesions affecting the orofacial structures that may be expected to influence management of periodontal and implant patients could be presented. Case reports should describe: 1) unique cases that may represent a previously undescribed condition; 2) unexpected association of two or more diseases; 3) adverse or unexpected treatment response; or 4) any other clinical observation based upon well-documented cases that provide important new information.

Case Series

These papers report a sufficient number of consecutive or randomized cases to make a persuasive argument for or against the procedure, technique, or concept under discussion. Cases should be relatively

Instructions to Authors

homogeneous so that a systematic evaluation of one type of disease, lesion, or condition is made for the procedure under consideration. Also, treatment and documentation should be consistent and standardized for all cases. It is recognized that definitive evidence for the safety and efficacy of any procedure, drug, or device comes primarily from well-designed, randomized, controlled trials. However, well-executed case series may lead to hypotheses about the usefulness of new and innovative procedures, drugs, or devices and may therefore be of value to the progress of clinical science.

Format

Abstract

Case Reports and Case Series should be submitted with a structured abstract, consisting of no more than 250 words and the following four paragraphs:

- * Background: Describes the clinical situation being discussed.
- * Methods: Describes the clinical procedures (surgical and non-surgical) performed.
- * Results: Describes the clinical results.
- * Conclusions: Reports what authors have concluded, specifically clinical implications in practice situations.

Introduction

This section should include a critical review of the pertinent literature.

Case Description and Results

This section describes the case or cases, including all relevant data. For ease of presentation, tables describing longitudinal data in a chronological form may be useful. Carefully selected, high-quality clinical photographs in full color, as well as radiographs, are encouraged.

Discussion

This should include findings, put into perspective with respect to the field and literature. Unique arguments and new information gained should be summarized. Consideration of the clinical significance of the case(s) should be emphasized in all sections.

GUEST EDITORIALS

Guest Editorials may be invited or may be submitted from authorities in certain areas as a means of offering their perspective on one or more articles published in the *Journal*, or on other items of interest to the readership.

LETTERS TO THE EDITOR

Letters may comment on articles published in the *Journal* and should offer constructive criticism. If a letter comments on a published article, the author(s) will be provided 60 days to respond to the observations.

Letters to the Editor may also address any aspect of the profession, including education and training, new modes of practice, and concepts of disease and its management.

Letters should be brief, focused on one or a few specific points or concerns, and can be signed by no more than five individuals.

Citations should be handled as standard references.

MANUSCRIPT SUBMISSION, PREPARATION, AND FORMAT

The *Journal of Periodontology* accepts manuscript submissions online at the following URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/jperio>.

Authors should prepare manuscripts in accordance with both the instructions below and the preceding instructions provided for each manuscript category.

Detailed instructions for online submission are described under "Web Uploading Policies and Instructions."

Inquiries regarding current submissions should be sent to: Managing Editor, *Journal of Periodontology*, 737 North Michigan Avenue, Suite 800, Chicago, IL 60611-6660. Telephone: 312/573-3224; e-mail: julie@perio.org.

SUBMISSION

Authorship

Individuals identified as authors must meet the following criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published.

Once the *Journal* has received a manuscript, any changes in authorship must be faxed to the editorial office at 312/573-3225 (attn: Bethanne Wilson, Editorial Coordinator) and must contain the signature of the author who has been added or removed from the paper. Authors who are added must submit a conflict of interest and financial disclosure form (described under "Acknowledgments and Conflicts of Interest").

Instructions to Authors

Conflict of Interest and Financial Disclosure Forms

A conflict of interest and financial disclosure form must be submitted for each author.

A template form can be found on ScholarOne Manuscripts (<http://mc.manuscriptcentral.com/jperio>) in the upper right-hand corner under "Instructions & Forms." More information on conflicts of interest can be found under "Conflicts of Interest" below.

PREPARATION

Style

Please follow the guidelines below when preparing the manuscript:

- * Be sure to put the genus and species of an organism and journal names in the reference section in italics.
- * The *Journal of Periodontology* does not italicize common Latin terms such as *in vitro*, *in vivo*, *e.g.*, or *i.e.*
- * Use a block style; do not tabulate or indent material.
- * Refer to the 4th edition of the *Glossary of Periodontal Terms* published by the American Academy of Periodontology for preferred terminology.

Authors are encouraged to use the disease classification as outlined in the *Annals of Periodontology*, volume 4 (1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions). A summary can be found on the American Academy of Periodontology Web site at <http://www.perio.org/resources-products/classification.htm>.

FORMAT

Manuscripts must be submitted in Microsoft Word. Margins should be at least 1" on both sides and top and bottom. Materials should appear in the following order:

- Title Page
- Abstract (or Introduction) and Key Words
- Text
- Footnotes
- Acknowledgments
- References
- Figure Legends
- Tables

Figures should not be embedded in the manuscript. Authors should retain a copy of their manuscript for their own records.

TITLE PAGE

The Title Page should contain: 1) a concise but informative title; 2) first name, middle initial, and last name of each author, with the highest academic

degree and the current institutional affiliation for each; 3) name of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed (please use footnote symbols [in the sequence *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, etc.] to identify authors and their corresponding institutions); 4) disclaimers, if any; 5) the name and address (including fax number and e-mail) of the author(s) responsible for correspondence (please indicate whether fax number and e-mail can be published); 6) sources of support in the form of grants, equipment, drugs, or other significant sources of support; 7) any financial relationships between any author and a commercial firm that may pose a conflict of interest; 8) word count and number of figures and tables in the manuscript; 9) a short running title of no more than 60 characters, including spaces; and 10) a one-sentence summary describing the key finding(s) from the study.

ABSTRACT OR INTRODUCTION

Please see specific instructions provided for each manuscript category.

KEY WORDS

A maximum of six key words or short phrases, drawn from MeSH documentation, to facilitate indexing should be listed below the abstract.

TEXT

Please see specific instructions provided for each manuscript category.

ACKNOWLEDGMENTS AND CONFLICTS OF INTEREST

Acknowledgments

At the end of the Discussion, acknowledgments may be made to individuals who contributed to the research or the manuscript preparation at a level that did not qualify for authorship. This may include technical help or participation in a clinical study. Authors are responsible for obtaining written permission from persons listed by name. Acknowledgments must also include a statement that includes the source of any funding for the study, and defines the commercial relationships of each author.

Conflicts of Interest

In the interest of transparency and to allow readers to form their own assessment of potential biases that may have influenced the results of research studies, the *Journal of Periodontology* now requires that all authors declare potential competing interests relating

Instructions to Authors

to papers accepted for publication. Conflicts of interest are defined as those influences that may potentially undermine the objectivity or integrity of the research, or create a perceived conflict of interest.

Authors are required to submit:

- 1) **A statement in the manuscript, following Acknowledgments, that includes the source of any funding for the study, and defines the commercial relationships of each author.** If an author has no commercial relationships to declare, a statement to that effect should be included. This statement should include financial relationships that may pose a conflict of interest or potential conflict of interest. These may include financial support for research (salaries, equipment, supplies, travel reimbursement); employment or anticipated employment by any organization that may gain or lose financially through publication of the paper; and personal financial interests such as shares in or ownership of companies affected by publication of the research, patents or patent applications whose value may be affected by this publication, and consulting fees or royalties from organizations which may profit or lose as a result of publication. An example is shown below.
- 2) **A conflict of interest and financial disclosure form for each author.** This form can be found on ScholarOne Manuscripts (<http://mc.manuscriptcentral.com/jperio>) in the upper right-hand corner under "Instructions & Forms." The form should be completed by each author and provided to the corresponding author. The corresponding author is responsible for submitting these forms from each author when the manuscript is submitted. These forms should be sent to Bethanne Wilson, Editorial Coordinator, either via e-mail at bethanne@perio.org or fax at 312/573-3225. These forms can also be uploaded in the cover letter area during the manuscript submission process.

Conflict of interest information will not be used as a basis for suitability of the manuscript for publication.

Example of Conflict of Interest Statement:

This study was supported by a grant from the Acme Implant Corporation, Seoul, Korea. Drs. Able, Kim, and Bruce report no financial relationships related to any products involved in this study. Dr. Lee is on the scientific advisory board for Acme Implant Corporation and gives lectures sponsored by the company. Dr. Smith is a consultant and shareholder of the Brownstone Implant Corporation, Boston, MA. Dr.

Wang is employed full-time as chief technical officer of the Acme Implant Corporation.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. A journal, magazine, or newspaper article should be given only one number; a book should be given a different number each time it is mentioned, if different page numbers are cited.

All references are identified, whether they appear in the text, tables, or legends, by Arabic numbers in superscript. Journal title abbreviations should be those used by the U.S. National Library of Medicine. If you are uncertain about the correct abbreviation for a journal title, please refer to the NLM's comprehensive listing at <ftp://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/jjiweb.pdf>.

The use of abstracts as references is strongly discouraged. Manuscripts accepted for publication may be cited. Material submitted, but not yet accepted, should be cited in text as "unpublished observations." Written and oral personal communications may be referred to in text, but not cited as references. Please provide the date of the communication and indicate whether it was in a written or oral form. In addition, please identify the individual and his/her affiliation. Authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication. Presented papers, unless they are subsequently published in a proceedings or peer-reviewed journal, may not be cited as references. In addition, Wikipedia.org may not be cited as a reference. For most manuscripts, authors should limit references to materials published in peer-reviewed professional journals. In addition, authors should verify all references against the original documents. References should be typed double-spaced. Examples of references are given below. Authors are encouraged to consult EndNote for the *Journal of Periodontology's* preferred reference style.

Journals

1. Standard journal reference. Note: list all authors if six or fewer; when seven or more, list only first three and add et al. Glass DA, Mellonig JT, Towle HJ. Histologic evaluation of bone inductive proteins complexed with coralline hydroxyapatite in an extraskelatal site of the rat. *J Periodontol* 1989;60:121-125.

Instructions to Authors

2. Corporate author. Federation Dentaire Internationale. Technical report no. 28. Guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis for dental patients with cardiovascular disease. *Int Dent J* 1987;37:235.
3. Journal paginated by issue. Card SJ, Caffesse RG, Smith BA, Nasjleti CE. New attachment following the use of a resorbable membrane in the treatment of periodontitis in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9(1):59-69.
4. Non-English-language titles translated into English. Buchmann R, Khoury F, Hesse T, Müller RF, Lange DE. Antimicrobial therapy of peri-implant disease (in German). *Z Zahnärztl Implantol* 1996;12:152-157.

Books and Other Monographs

5. Personal author(s). Tullman JJ, Redding SW. *Systemic Disease in Dental Treatment*. St. Louis: The CV Mosby Company; 1983:1-5.
6. Chapter in a book. Rees TD. Dental management of the medically compromised patient. In: McDonald RE, Hurt WC, Gilmore HW, Middleton RA, eds. *Current Therapy in Dentistry*, vol. 7. St. Louis: The CV Mosby Company; 1980:3-7.
7. Agency publication. Miller AJ, Brunelle JA, Carlos JP, Brown LJ, Loe H. Oral Health of United States Adults. Bethesda, MD: National Institute of Dental Research; 1987. NIH publication no. 87-2868.
8. Dissertation or thesis. Teerakapong A. Langerhans' cells in human periodontally healthy and diseased gingiva. [Thesis]. Houston, TX: University of Texas; 1987. 92 p.

Electronic Citations

9. Online journals without volume and page information. Berlin JA, Antman EM. Advantages and limitations of meta-analytic regressions of clinical trials data. *Online J Curr Clin Trials* [serial online]. June 4, 1994; doc 134. Accessed July 20, 2000.
10. Online journals with volume and page information. Fowler EB, Breault LG. Ridge augmentation with a folded acellular dermal matrix allograft: A case report. *J Contemp Dent Pract* [serial online]. 2001;2(3):31-40. Available from: Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH. Accessed December 15, 2001.
11. Web sites. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing emerging infectious diseases: Addressing the problem of antimicrobial

resistance. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/emergplan/antiresist/>. Accessed November 5, 2001.

TABLES

Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers in the order of their appearance in the text. A brief descriptive title should be supplied for each. Explanations, including abbreviations, should be listed as footnotes, not in the heading. Every column should have a heading. Statistical measures of variations such as standard deviation or standard error of the mean should be included as appropriate in the footnotes. Do not use internal horizontal or vertical rules.

FIGURE LEGENDS

Legends should be typed double-spaced with Arabic numbers corresponding to the figure. When arrows, symbols, numbers, or letters are used, explain each clearly in the legend; also explain internal scale, original magnification, and method of staining as appropriate. Panel labels should be in capital letters. Legends should not appear on the same page as the actual figures.

FIGURES

Digital files must be submitted for all figures.

Submit one file per figure. Multiple panels should be labeled and combined in a single file. Photomicrographs should have internal scale markings. Human subjects must not be identifiable in photographs, unless written permission is obtained and accompanies the photograph. Lettering, arrows, or other identifying symbols should be large enough to permit reduction and must be embedded in the figure file. Figure file names must include the figure number.

Clinical color photographs are encouraged. There is no charge to the author for publication of any figure. Authors are asked to use shades of green, blue, or purple in color graphs. Yellow, red, and orange should be avoided unless scientifically necessary (e.g., to depict species of the orange complex, red complex, etc.).

Authors are strongly encouraged to prepare basic, simple designs that can be clearly understood when reproduced; use of "3-dimensional" graphics is not recommended. Unnecessarily complex designs may be returned for simplification before publication.

Details of programs used to prepare digital images must be given to facilitate use of the electronic image. Use solid or shaded tones for graphs and charts. Patterns other than diagonal lines may not reproduce well.

Instructions to Authors

DIGITAL FILE SPECIFICATIONS

To ensure the highest quality reproduction of your figures, please observe the following recommendations.

Resolution

Proper resolution is very important to preserve the quality of your printed figures. The following resolutions must be submitted for your files.

Please do not reduce your figures below a readable size to achieve higher resolution. These files will not be usable.

Format

TIFF or EPS files at the proper resolution (see above) will give the best results. If you cannot produce these files, do not send low-resolution conversions. With all figures, please also send a PDF that can be rasterized in the event your files are not usable.

Word, Excel, PS, and JPEG files can sometimes be acceptable alternatives. Send these along with a PDF if you cannot achieve the proper results in TIFF or EPS-format. For graphs and charts, do not use patterned fills. Solid tones or colors are recommended instead.

Color Space

Figures should be saved as CMYK, not RGB. Files submitted in RGB will be converted to CMYK, and significant color shift may occur.

Font

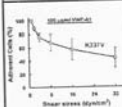
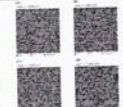
Files other than TIFF or JPEG must be saved with fonts embedded. Acceptable fonts include Helvetica, Times New Roman, Symbol, Mathematical PI, and European PI. All other fonts may be replaced, resulting in data loss or realignment.

Other

Please send a PDF with all figure submissions and verify that the PDF and digital versions of your figures are identical. If you have any questions concerning the creation or submission of digital art, please visit the Dartmouth Journals Services Web site at <http://www.dartmouthjournals.com/digart.html> or send an e-mail to perio@dartmouthjournals.com.

UNITS OF MEASUREMENT

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius and blood pressure in millimeters of mer-

Line Art (type and line only)	All Color Images and B/W Combination Halftones (images and type)	B/W Halftones (grayscale with no type or lettering)
		
1000 dpi	600 dpi	300 dpi

cury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Description of teeth should use the American Dental Association (i.e., Universal/National) numbering system.

STATISTICS

Statistical methods should be described such that a knowledgeable reader with access to the original data could verify the results. Wherever possible, results should be quantified and appropriate indicators of measurement error or uncertainty given. Sole reliance on statistical hypothesis testing or normalization of data should be avoided. Data in as close to the original form as reasonable should be presented. Details about eligibility criteria for subjects, randomization, methods for blinding of observations, treatment complications, and numbers of observations should be included. Losses to observations, such as dropouts from a clinical trial, should be indicated. General-use computer programs should be listed. Statistical terms, abbreviations, and symbols should be defined. Detailed statistical, analytical procedures can be included as an appendix to the paper if appropriate.

ANIMAL AND HUMAN TRIALS

All manuscripts reporting the use of human subjects must include a statement that the protocol was approved by the author's institutional review committee for human subjects AND that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Do not use any designation in tables, figures, or photographs that

Instructions to Authors

would identify a patient, unless express written consent from the patient is submitted.

For research involving the use of animals, it is necessary to indicate that the protocol was approved by the author's institutional experimentation committee or was in accordance with guidelines approved by the Council of the American Psychological Society (1980) for the use of animal experiments.

FOOTNOTES

Footnotes should be used only to identify author affiliation; to explain symbols in tables and illustrations; and to identify manufacturers of equipment, medications, materials, and devices. Use the following symbols in the sequence shown: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, ††, etc.

IDENTIFICATION OF PRODUCTS

Use of brand names within the title or text is not acceptable, unless essential when the paper is comparing two or more products. When identification of a product is needed or helpful to explain the procedure or trial being discussed, a generic term should be used and the brand name, manufacturer, and location (city/state/country) cited as a footnote.

REVIEW PROCESS AND PUBLICATION PROCEDURES

Peer Review

The *Journal of Periodontology* is a peer-reviewed publication. All manuscripts, including State of the Art Reviews, Commentaries, Case Reports, Case Series, and Clinical Practice, are submitted to a minimum of two reviewers and, when appropriate, to a statistical reviewer. Authors are given reviewer comments and additional information or observations as the Editor believes would be helpful. Revised manuscripts are due within 30 days of receipt of the Editor's communication.

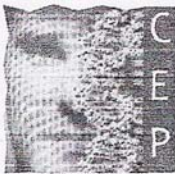
Copyright

All manuscripts accepted for publication become the property of the American Academy of Periodontology. A copyright form must be signed by all authors and returned to the Managing Editor. A file containing this form always accompanies the acceptance e-mail.

Reprints

Corresponding authors may purchase reprints at the time pages are received for proofreading. Reprints can be purchased in 4-color or black and white.

Anexo 3



Comitê de
Ética em
Pesquisa



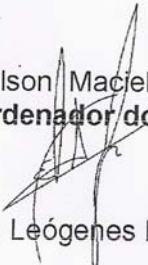
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ASCES

CARTA CP. ACP nº 167/08 CEP/ASCES Caruaru, 08 de Dezembro de 2008.

Prezado (a) Senhor (a),

Servimo-nos da presente para comunicar-lhe que o protocolo da pesquisa intitulado **“AVALIAÇÃO PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE ”** foi **APROVADO** após o cumprimento de pendências, conforme deliberação dos membros deste Comitê de Ética em Pesquisa.

Colocamo-nos à disposição para maiores esclarecimentos.



Edmilson Maciel Jr.
Coordenador do CEP/ASCES

Para: Leógenes Maia Santiago