LUCAS MACEDO BATITUCCI AMBRÓSIO

**Avaliação dos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os
sinais e sintomas da síndrome de Sjögren primária**

São Paulo

2016

LUCAS MACEDO BATITUCCI AMBRÓSIO

**Avaliação dos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os
sinais e sintomas da síndrome de Sjögren primária**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade
de Odontologia da Universidade de
São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências Odontológicas,
área de concentração em Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Marinella
Holzhausen Caldeira

São Paulo

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ambrósio, Lucas Macedo Batitucci.

Avaliação dos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os sinais e sintomas da síndrome de Sjögren primária / Lucas Macedo Batitucci Ambrósio ; orientador Marinella Holzhausen Caldeira. -- São Paulo, 2016.

72 p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Síndrome de Sjögren. 2. Doenças autoimunes. 3. Periodontite. 4. Citocinas. 5. Tratamento periodontal. I. Caldeira, Marinella Holzhausen. II. Título.

Ambrósio LMB. Avaliação dos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os sinais e sintomas da síndrome de Sjögren primária. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2016

Banca Examinadora

Prof(a).Dr(a)._____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Instituição:_____Julgamento:_____

DEDICO ESTE TRABALHO.

Aos meus pais **Nilo** e **Abella** por serem pessoas muito presentes em minha vida, apoiando minhas decisões e escolhas. São exemplos de pais muito carinhosos, humildes, educados e serenos. Serão sempre eternos pra mim, e como uma luz continuarão a manter meu coração e mente límpidos nos caminhos e decisões que ainda ei de tomar. Espero sempre os honrar e orgulhar, sempre buscando o meu melhor em tudo que faço.

Ao meu irmão **Alexandre** que também é meu melhor amigo. Possuidor de maturidade, paciência e bondade que ainda continuam a me surpreender. Espero que sempre sejamos unidos como agora somos.

A meus avós **Isa**, **Hélio**, **Dulce**, **Brand** e **Minervina** que mesmo não tendo convivido por muito tempo com eles, sei que estão olhando por mim e me querendo bem.

Aos meus tios **Yara**, **Léia** e **Newton** que mesmo morando longe, sempre estão presentes em meus pensamentos. São pessoas muito boas e das quais sinto sempre muita falta.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** que do alto dos céus não cansa de interceder por toda humanidade na batalha diária da vida terrena, nos guiando para longe das trevas e de todo mal que vive a nos cercar.

A minha orientadora professora doutora **Marinella Holzhausen Caldeira** que me recebeu de braços abertos para realizar este projeto de mestrado. Trata-se de uma grande profissional e que me tem proporcionado o suporte necessário para crescer intelectualmente e profissionalmente. Pessoa muito paciente para com seus alunos e alegre, tudo isso a torna muito especial para mim. Sempre serei grato aos dois anos que passei sob sua orientação.

Ao professor doutor **Cláudio Mendes Pannuti** detentor de um conhecimento científico admirável, sempre disponível e acessível para sanar dúvidas à respeito dos projetos científicos e da periodontia em geral.

Ao professor titular da disciplina de periodontia **Giuseppe Alexandre Romito** que durante os seminários sempre buscou o nosso melhor, tendo sempre uma crítica construtiva.

Aos professores doutores **Giorgio de Micheli, Marco Antonio Paupério Georgetti, Marina Clemente Conde, Luciana Saraiva, João Batista César Neto, Cristina Cunha Villar e Luiz Antonio Pugliesi Alves de Lima** sempre, presentes durante as atividades clínicas, ensinando-nos com muita paciência, de forma clara e objetiva, fundamentais para o aprendizado.

As professoras doutoras **Silvia Vanessa Lourenço** e **Sandra Gofinet Pasoto** que somaram a nossa equipe conhecimentos de outras áreas, sempre de forma muito clara e objetiva.

Ao meu amigo **Emanuel da Silva Rovai** pela sua importante colaboração na realização deste projeto.

A minha amiga **Ieda Santos Abreu** que ajudou na parte clínica do projeto e sempre muito atenciosa comigo, deu-me dicas e conselhos que os guardarei para a vida.

Aos meus amigos **Henrique Fukushima, Danilo Balzarini, Bruno Nunes de França** e **Thais Borguezan** que além de serem pessoas muito dedicadas naquilo que fazem, foram sempre muito prestativos e colaboraram de forma importante na realização deste projeto.

Aos meus amigos **Alexandre Llanos, Vítor Sapata, André Barbisan, Bruna Di Profio, Mônica Misawa, Danielle Minuci, Eder Martins, Luis Marcelo, Thais Eiler, Christian Moya** e **Ariosvaldo Stefani** que foram sempre importantes durante todos os seminários da periodontia. São grandes amigos para mim.

A minha amiga **Luciana Marinotto Stachfledt e sua família** agradeço pelos aprendizados e o carinho que sempre dedicaram a mim.

A **Valéria Teresa Nery dos Santos**, pessoa muito especial para mim, a quem agradeço particularente pelo carinho e apoio em todos os momentos.

Ao NAP (Núcleo de Apoio à Pesquisa em doenças neoplásicas e não neoplásicas das glândulas salivares) por ter fornecido tão importante apoio a este trabalho.

*Não importa quanto a vida possa ser ruim, sempre existe algo
que você pode fazer e triunfar.
Enquanto há vida, há esperança.*

Stephen Hawking

RESUMO

Ambrósio LMB. Avaliação dos efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os sinais e sintomas da síndrome de Sjögren primária [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Corrigida.

A síndrome de Sjögren primária (SSp) é uma doença crônica autoimune sistêmica que pode levar à hipossalivação e afetar negativamente o ambiente oral. Os objetivos deste estudo foram detectar a influência da SSp nos níveis de biomarcadores inflamatórios na saliva e no fluido gengival nas amostras de pacientes com periodontite crônica, avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os valores do índice clínico de avaliação da atividade sistêmica de pacientes com SSp e do índice reportado pelo paciente com SSp. Amostras de fluido gengival, saliva e os parâmetros clínicos periodontais que consistiram de medida da profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), sangramento à sondagem (SS) e índice de placa (IP) foram coletadas no início do estudo e 45 dias após a terapia periodontal não-cirúrgica de pacientes sistemicamente saudáveis com periodontite crônica (PC, n = 7) e pacientes com SSp e periodontite crônica (SP, n = 7). Pacientes periodontalmente saudáveis com SSp (SC, n = 7) e sistemicamente saudáveis (C, n = 7) também foram avaliados no início do estudo. Os grupos C, PC e SC foram pareados em gênero, idade e critério socioeconômico com o grupo SP. Os níveis de interleucina-8 (IL-8), IL-10 e IL-1 β foram avaliados por ensaio multiplex. Os níveis de atividade da doença foram medidos usando o Gold Standard da literatura chamado Índice Eular de atividade da síndrome de Sjögren (ESSDAI). Já para avaliação dos sintomas reportados pelo paciente com SSp foi utilizado o Índice Eular reportado pelo paciente com Sjögren (ESSPRI).

Os parâmetros clínicos melhoraram após a terapia periodontal ($p < 0,05$). No entanto, o NCI em pacientes com SSp não melhorou significativamente após a terapia ($p > 0,05$). Houve um aumento nos níveis de IL-1 β , IL-8 e diminuição dos níveis de IL-10 nas amostras de saliva de pacientes do grupo SC em comparação ao grupo C ($p < 0,05$). Já em relação ao fluido gengival, pacientes do grupo SC tiveram maiores níveis de IL-1 β em comparação com o grupo C (p

<0,05). Além disso, o tratamento periodontal não cirúrgico resultou num aumento dos níveis de IL-10 no fluido gengival no grupo SP e grupo PC em relação ao valor basal ($p < 0,05$). O fluxo salivar foi significativamente aumentado após o tratamento periodontal apenas em pacientes do grupo SP ($p = 0,039$). Além disso, o tratamento periodontal não influenciou o índice ESSDAI ($p = 0,35$) e levou a uma diminuição significativa no índice ESSPRI ($p = 0,03$). Os presentes dados demonstraram que a SSp influencia os níveis salivares e de fluido gengival de biomarcadores inflamatórios em favor de um perfil pró-inflamatório, no entanto, este perfil parece não aumentar susceptibilidade dos indivíduos SSp à destruição periodontal. Além disso, os presentes dados demonstraram que o tratamento periodontal não-cirúrgico tem um impacto positivo sobre o fluxo salivar e sobre o índice ESSPRI de pacientes com SSp. Sugere-se assim que o tratamento periodontal pode melhorar a qualidade de vida de indivíduos com SSp.

Palavras-chaves: Síndrome de Sjögren, periodontite, tratamento periodontal.

ABSTRACT

Ambrósio LMB. Evaluation of periodontal non-surgical treatment effects on the signs and symptoms on primary Sjögren's syndrome [dissertation]. São Paulo: University of São Paulo, Dentistry College; 2016. Corrected version.

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a chronic systemic autoimmune disease that might lead to hyposalivation and negatively affect the oral environment. The aims of this study were to detect the influence of pSS on the levels of inflammatory biomarkers in salivary and gingival crevicular fluid (GCF) samples of patients with chronic periodontitis and to evaluate the effect of non-surgical periodontal treatment on the disease activity index of patients with pSS, and on the reported index of patients with pSS.

GCF and salivary samples and clinical parameters consisting of measuring probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP) and plaque index (PI) were collected at baseline and 45 days after non-surgical periodontal therapy from systemically healthy patients with chronic periodontitis (PC, n=7) and patients with pSS with chronic periodontitis (SP, n=7). Periodontally healthy patients with pSS (SC, n=7) and systemically healthy (C, n=7) were also evaluated at baseline. The groups C, PC and SC were paired on gender, years and socioeconomic status with the SP group. The levels of interleukin-8 (IL-8), IL-10, and IL-1 β were measured by using multiplex immunoassays. Disease activity levels were measured by using the Gold Standard called Euler Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). Also to evaluate the symptoms reported by the patients with pSS we used the Euler Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI).

The clinical parameters improved significantly after periodontal therapy ($p<0.05$). However, CAL in pSS patients was not statistically improved after therapy ($p>0.05$). There was an increased expression of IL-1 β , IL-8 and decreased levels of IL-10 in the salivary samples of patients in the group SC compared to the group C ($p<0.05$).

The GCF, patients in the group SC had bigger levels of IL-1 β in comparison with the C group ($p<0.05$). Moreover, nonsurgical periodontal treatment resulted in increased levels of IL-10 on GCF in the groups SP and PC in relation to the baseline ($p<0.05$). Salivary flow was significantly increased post-treatment only

in the SP's group patients ($p=0.039$). In addition, periodontal treatment did not influence ESSDAI index ($p=0.35$) and led to a statistically significant decrease on the ESSPRI index ($p=0.03$).

The present data demonstrated that pSS influences the salivary and GCF levels of inflammatory biomarkers in favour of a proinflammatory profile, however, this profile might doesn't increase the susceptibility of pSS subjects to periodontal breakdown. In addition, the present data demonstrated that non-surgical periodontal treatment has a positive impact on the salivary flow and ESSPRI index of pSS patients. Thus suggesting that periodontal treatment may improve the quality of life of pSS subjects.

Key words: Sjögren's syndrome, periodontitis, periodontal treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 3 - Esquema ilustrativo da coleta do fluido gengival para análise em pool das amostras.....31

Figura 4.1- Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos durante período da triagem dos pacientes com síndrome de Sjögren.....34

Figura 4.2- Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos durante período da triagem dos pacientes sem síndrome de Sjögren.....35

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1– Comparação de idade e condições socioeconômicas do grupo Sjögren com Periodontite (SP) (n=7) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC) (n=7), grupo Controle (C) (n=7) e grupo Periodontite Controle (PC) (n=7).....35

Tabela 4.2- Comparação da frequência de escovação e uso de enxaguatório bucal do grupo Sjögren com Periodontite (SP) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC)36

Tabela 4.3- Comparação das médias dos parâmetros clínicos periodontais do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf)38

Tabela 4.4- Comparação das médias dos parâmetros clínicos periodontais dos sítios nos quais foram coletados o fluido gengival do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf).....39

Tabela 4.5- Comparação das médias da variação do fluxo salivar não estimulado e da concentração das citocinas encontradas no grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf).....40

Tabela 4.6- Comparação das médias do volume do fluido gengival e das citocinas analisadas no fluido no grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo

Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf)42

Tabela 4.7- Comparação do uso de saliva artificial e algum tipo de medicamento de uso interno do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC).....43

Tabela 4.8- Comparação das médias dos parâmetros clínicos sistêmicos da síndrome de Sjögren primária do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC)45

Tabela 4.9- Comparação das médias dos sintomas relatados por pacientes com síndrome de Sjögren primária do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC).....45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACR – Academia Americana de Reumatologia
AECG – Consenso do grupo euro-americano
BAFF - Fator Ativador de Célula B
CAAE – Certificado de apresentação para apreciação ética
DAS-28- Índice de atividade da doença
DMARDs - Drogas modificadoras antirreumáticas
EULAR – Liga europeia contra o reumatismo
ESSDAI – Índice Eular de atividade da síndrome de Sjögren
ESSPRI – Índice Eular reportado pelo paciente com Sjogren
FMS – Debridamento mecânico dentário de boca toda
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IG – Índice Gengival
IL-1 β – Interleucina do tipo 1 β
IL-8 – Interleucina do tipo 8
IL-10 - Interleucina do tipo 10
IP – Índice de Placa
ml/min – Mililitros por Minuto
mm – Milímetro
NCI – Nível clínico de Inserção Periodontal
PS – Profundidade de Sondagem
S – segundos
SICCA – Síndrome Seca
SS – Sangramento à sondagem
SSp – Síndrome de Sjögren Primária
SSs – Síndrome de Sjögren Secundária
pg/ μ l – Picogramas/Microlitro
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
TH1 – célula T colaboradora 1
TH2 – célula T colaboradora 2
TNF- α - Fator de necrose tumoral do tipo α

μl – Microlitro

nm - nanometros

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
%	porcentagem
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
+	positivo
-	negativo
=	igual
x	vezes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	21
2 OBJETIVOS	26
3 MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1 Seleção de pacientes com síndrome de Sjögren primária	27
3.2 Seleção de pacientes sistemicamente saudáveis	27
3.3 Critérios de elegibilidade	28
3.4 Critério usado para definição de periodontite crônica de leve a moderada	28
3.5 Avaliação clínica periodontal	29
3.6 Seleção dos sítios periodontais e coleta de fluido gengival	29
3.7 Mensuração do fluxo salivar	30
3.8 Concentração de IL-1 β , IL-8 e IL-10 nas amostras de saliva e de fluido gengival	30
3.9 Índices para avaliação da síndrome de Sjögren	31
3.10 Tratamento profilático dos grupos periodontalmente saudáveis (SC e C)	32
3.11 Tratamento periodontal não cirúrgico dos grupos com periodontite crônica (SP e PC)	32
3.12 Análise Estatística	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Idade e condições socioeconômicas	35
4.2 Medidas de Higiene Oral	36
4.3 Parâmetros clínicos periodontais	36
4.4 Fluxo salivar e concentração de IL-1 β , IL-8 e IL-10	39
4.5 Análises do fluido gengival	41
4.6 Uso de medicamentos no grupo Sjögren	42
4.7 Parâmetros clínicos e sintomatológicos da síndrome de Sjögren	43
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE A- Termo de consentimento livre e esclarecido	59
APÊNDICE B – Anamnese	63

APÊNDICE C – Questionário socioeconômico (De acordo com critério de classificação econômica Brasil – ABEP).....	64
APÊNDICE D – Fichas para cálculo da atividade sistêmica da síndrome de Sjögren.....	66
APÊNDICE E – ESSPRI.....	70
ANEXO A – Parecer da aprovação do CEP.....	71

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O sistema de produção da saliva é compreendido por três pares de glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares, sublinguais) e cerca de 800 glândulas salivares menores presentes por toda mucosa oral, orofaringe, laringe, traquéia e nasofaringe. Dos 2 litros de saliva produzidos diariamente por uma pessoa normorreativa, 90% são produzidos pelas glândulas salivares maiores (Sanioto; Aires, et al., 1991).

Doenças como diabetes mellitus, artrite reumatoide, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sarcoidose, hepatite C, fibrose cística, cirrose biliar primária e a síndrome de Sjögren podem acometer glândulas salivares e assim modificar o volume de saliva produzido (Fávaro et al., 2006).

A síndrome de Sjögren é uma desordem autoimune sistêmica com acometimento de glândulas exócrinas levando à chamada síndrome seca ou sicca (Neville et al., 2009; Pereira et al., 2013), cuja prevalência mundial encontra-se em torno de 0,04 a 4,8%, sendo o grupo de mulheres entre a quarta e quinta décadas de vida o mais acometido (Valim et al., 2013).

Pacientes com síndrome de Sjögren têm um amplo espectro de sinais e sintomas que podem variar desde olhos e boca secos, sintomas da sicca, até acometimentos graves sistêmicos como glomérulo nefrite, vasculite, hepatomegalia e linfoma (Delaleu et al., 2009). Em específico, a hipossalivação poderá causar a sintomatologia da xerostomia, a qual é frequentemente reportada por pacientes com síndrome de Sjögren. Atualmente a literatura discute a causa dessa hipossalivação na síndrome de Sjögren estar relacionados com o grau de infiltração linfocitária nas glândulas salivares (Baudet-Pommel et al., 1994).

A síndrome de Sjögren pode ou não estar associada a outras doenças autoimunes como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. Caso haja essa associação, a síndrome de Sjögren é denominada de síndrome de Sjögren primária (SSp). Não havendo tal associação, a síndrome de Sjögren é denominada de síndrome de Sjögren secundária (SSs) (Manthorpe et al., 1986; Delaleu et al., 2008).

Ao avaliar pacientes com síndrome de Sjögren, é fundamental calcular a atividade sistêmica de forma objetiva e a sintomatologia relatada pelo paciente para que possam ser feitos controles em relação aos possíveis benefícios de qualquer tratamento em que estejam sendo submetidos. A liga europeia contra o reumatismo (EULAR) desenvolveu o índice de atividade da síndrome de Sjögren (ESSDAI), utilizado como padrão ouro para avaliação objetiva, e o índice reportado pelo paciente com Sjogren (ESSPRI), avaliação subjetiva de qualidade de vida (Seror et al., 2010).

Uma série de estudos aponta uma maior incidência de cáries cervicais, cáries radiculares e infecções pelo fungo *Candida albicans* em pacientes com SSp em decorrência da facilidade de adesão e multiplicação dos micro-organismos presentes nos tecidos moles e duros da cavidade bucal, principalmente em função do fluxo salivar comprometido (Najera et al., 1997; Celenligil et al., 1998; Boutsis et al., 2000).

Há estudos que demonstraram uma maior prevalência de periodontite crônica entre pacientes com SSp e pacientes sistemicamente saudáveis com fluxo salivar diminuído, quando comparados aos pacientes com fluxo salivar normal (Boutsis et al., 2000; Pers et al., 2005; Ergun et al., 2010). Dessa forma, aspectos clínicos tais como presença de maiores profundidades de sondagem (PS), maiores níveis clínicos de inserção periodontal (NCI), aumento no sangramento à sondagem (SS), maiores índices de placa (IP), menor volume ósseo interproximal e piores índices gengivais (IG) apresentavam-se com maior frequência em pacientes com fluxo salivar comprometido (Najera et al., 1997; Antoniazzi et al., 2009; Lu et al., 2014).

Aspectos que levariam a essa maior prevalência da periodontite crônica nos pacientes com SSp são discutidos por Celenligil et al. (1998). Neste estudo os autores avaliaram o soro dos pacientes com SSp e observaram uma maior presença de anticorpos contra periodonto-patógenos como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, quando comparados ao soro de pacientes sistemicamente saudáveis e com doença periodontal severa. Tal achado seria devido à resposta do paciente com síndrome de Sjögren frente a colonização e infecção por esses patógenos, os quais provavelmente estariam presentes em maior quantidade no biofilme dental.

Na saliva de pacientes com síndrome de Sjögren há uma maior concentração do fator ativador de célula B (BAFF), o qual está diretamente ligado a maior ativação de osteoclastos, consequentemente maior reabsorção óssea (Pers et al., 2005). Este fator também se relaciona com a diminuição na apoptose de células B periféricas, o que poderia aumentar a probabilidade de se formar os chamados centros germinativos ectópicos em glândulas salivares maiores, o qual é um tipo de desordem de proliferação linfóide, característica de um fenótipo mais agressivo da síndrome de Sjögren (Delaleu et al., 2008). Não se sabe se esse seria mais um fator que estaria influenciando a prevalência da doença periodontal nesse grupo de pacientes.

Além disso, em pacientes com síndrome de Sjögren é verificado uma maior concentração no fluido gengival, saliva e sangue periférico de IL-1 β , IL-8, IL-10, importantes citocinas que são produzidas pelo infiltrado inflamatório de polimorfonucleares (Antoniazzi et al., 2009; Lee et al., 2010; Iwamoto et al., 2010).

As citocinas IL-1 e IL-8 têm a função de estimular a adesão e quimiotaxia de células de defesa na região da inflamação, aumentam a degranulação de neutrófilos, inibem a apoptose de linfócitos, ampliando portanto a cascata inflamatória. (Lee et al., 2010; Iwamoto et al., 2010).

Lee et al. (2010) destacam em seu estudo as citocinas IL-8 e IL-10, as quais estão em maior concentração na saliva de pacientes com síndrome de Sjögren em comparação aos pacientes controle, sugerindo inclusive que elas poderiam estar contribuindo na patogênese da síndrome. Roescher et al. (2009) discutem a maior produção de IL-10 por linfócitos T encontrados em glândulas salivares de pacientes com síndrome de Sjögren em relação ao que é encontrado no sangue periférico, sendo talvez uma forma ineficiente de controle anti-inflamatório observado em estágios avançados de evolução da doença. A maior concentração de IL-10 poderia inclusive predispor a maior estimulação de linfócitos B e colaborar com a patogênese da síndrome de Sjögren.

Portanto, observa-se uma alta presença de citocinas pró e anti-inflamatórias em pacientes com síndrome de Sjögren o que torna difícil a análise do perfil inflamatório sistêmico desses pacientes ser predominantemente Th1 ou Th2 (Roescher et al., 2009). Essa aparente

ativação sistêmica simultânea desses dois tipos de respostas inflamatórias nos pacientes com síndrome de Sjögren, poderia também influenciar as respostas imuno-inflamatórias locais durante o curso da doença periodontal (Antoniuzzi et al., 2009), a qual também não apresenta na literatura um consenso de ser ou não polarizada (Zanatta et al., 2009).

O outro lado a ser analisado dessa interação da síndrome de Sjögren com a doença periodontal seria como a periodontite poderia acarretar em alterações locais e sistêmicas, agravando os sinais e sintomas aferidos pelo paciente com as duas enfermidades. Interessantemente, um estudo realizado em ratos por Kiyama et al. (2014) demonstrou que a presença de periodontite crônica poderia levar à apoptose das células acinares das glândulas salivares maiores, sugerindo que o processo inflamatório periodontal poderia afetar a produção local de saliva. Soma-se o fato que a doença periodontal pode contribuir na perpetuação do processo autoimune visto na síndrome de Sjögren, já que pacientes com periodontite crônica têm uma maior ativação de neutrófilos no sangue periférico e maior presença de autoanticorpos no plasma. Esses autoanticorpos que fazem parte dos chamados complexos autoimunes, são produzidos e liberados por plasmócitos encontrados na gengiva após serem sensibilizados por bactérias periodonto-patógenas, especialmente a *Porphyromonas gingivalis* (Patil et al., 2011; Shinnawi; Soory, 2013; Salemi et al., 2014; Hajishengallis, 2015).

Em outra síndrome autoimune, a artrite reumatóide, estudos demonstram resultados positivos do tratamento periodontal em relação à atividade da síndrome como reportado pelo estudo de Salemi et al. (2014). Neste estudo foi avaliado um paciente com 61 anos que relatava intensa dor nas articulações e limitação de movimentos. Foi prescrito etorocoxibe, analgésico e corticosteróide que não levaram à resolução do quadro álgico. Em seguida foram feitos exames clínicos das articulações, exames complementares de ultrassonografia das articulações, testes laboratoriais de sangue e urina que culminaram, segundo os critérios das academias americana e européia de reumatologia, o paciente a ser diagnosticado com artrite reumatoide. Antes que fosse iniciado o tratamento em específico para a artrite, também foi verificado a presença de periodontite crônica generalizada severa. Realizou-se primeiramente o tratamento periodontal, consistindo na

raspagem e alisamento corono-radicular, que resultou além do controle da inflamação periodontal, mas também na resolução do comprometimento articular, confirmada com uso do Índice de Atividade da Doença (DAS-28), e normalização dos níveis de sedimentação de eritrócitos, leucócitos e α -globulina.

Em relação à síndrome de Sjögren primária, não encontramos na literatura estudos que avaliassem os efeitos do tratamento periodontal em pacientes sindrômicos e com periodontite crônica. Sendo assim, nosso estudo é considerado pioneiro em avaliar os desfecho dos resultados clínicos e imunológicos periodontais, e da atividade clínica sistêmica e avaliação dos sintomas relacionados à SSp.

No presente estudo, nós hipotetizamos que o tratamento periodontal não-cirúrgico em pacientes com Sjögren primário (SSp) e periodontite crônica de leve a moderada pode levar a alterações relacionadas aos sinais e sintomas de atividade sistêmica da síndrome.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos, em curto prazo, do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os sinais e sintomas da síndrome de Sjögren primária e sobre os parâmetros clínicos e imunológicos da doença periodontal.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito do tratamento periodontal sobre:

- Os parâmetros clínicos periodontais em pacientes com síndrome de Sjögren primária.
- A concentração das citocinas IL-1 β , IL-8 e IL-10 em amostras de fluido gengival e de saliva em pacientes com síndrome de Sjögren primária.
- O índice de atividade sistêmica da síndrome de Sjögren, ESSDAI, e sobre o índice reportado pelo paciente, ESSPRI.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção de Pacientes com Síndrome de Sjögren Primária

Foram triados 60 pacientes, os quais foram devidamente diagnosticados de acordo com o critério de 2002 feito pelo consenso do grupo da Academia Americana e Europeia para a Síndrome de Sjögren (AECG) (Vitali et al., 2002) e do critério de 2012 da Academia Americana de Reumatologia (ACR) (Shiboski et al., 2012).

O diagnóstico desses pacientes foi realizado há pelo menos 1 ano antes do início do estudo e eram acompanhados regularmente na Clínica de Pacientes com Síndrome de Sjögren da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O recrutamento foi consecutivo, ou seja, todos os pacientes com SSp que preenchessem os critérios de elegibilidade foram incluídos. Em seguida, nós os dividimos em dois grupos; i. os pacientes com síndrome de Sjögren primária e doença periodontal (SP), ii. os pacientes com síndrome de Sjögren primário mas sem doença periodontal (SC). O grupo SC foi pareado em relação ao grupo SP a partir dos critérios de idade e condições socioeconômicas.

3.2 Seleção de Pacientes Sistemicamente Saudáveis

Foram triados um total de 16 pacientes que não apresentavam sintomas de sicca nas dependências da clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, os quais foram divididos em; iii. pacientes com periodontite crônica (PC), ii. pacientes sem doença periodontal (C). Todos eles deveriam preencher os mesmos critérios de elegibilidade dos pacientes com síndrome de Sjögren primária para o posterior pareamento segundo à idade e condições socioeconômicas ao grupo SP.

3.3 Critérios de elegibilidade

Os pacientes deveriam assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), o qual fora aprovado previamente pelo comitê de ética da FOU SP sob o número do certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) 31643114.9.0000.0075 (Anexo A). Em seguida deveriam responder à anamnese (Apêndice B) e ao questionário socioeconômico, o qual fora feito de acordo com o critério de classificação econômica Brasil – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (<http://www.abep.org/criterio-brasil>) (Apêndice C). Os pacientes com SSp deveriam também responder às fichas para cálculo da atividade sistêmica da síndrome de Sjögren (Apêndice D) (Seror et al., 2010) e ao ESSPRI (Apêndice E) (Seror et al., 2011).

Todos deveriam ser do gênero feminino, idade entre 35 e 70 anos, não ser fumante, não ter sarcoidose, não estar passando ou ter passado em um período anterior de dois anos por radiação de cabeça e pescoço, não ter doença de enxerto versus hospedeiro, não fazer uso de aparelho ortodôntico, não apresentar necessitar de medicação profilática antibiótica para o tratamento dental, não estar fazendo uso de antibióticos, fenitoína, bloqueador de canal de cálcio. Não poderiam ter histórico médico vinculado à hepatite e/ou infecção por HIV, esclerodermia, presença de anticorpos específicos para o lúpus, estar grávida ou em período de lactação, estar sob quimioterapia imunossupressora e não poderiam ter passado por tratamento periodontal nos seis meses antecedentes ao início do estudo.

3.4 Critério Usado para Definição de Periodontite Crônica de Leve a Moderada

O diagnóstico foi realizado de acordo com o critério de Lopez et al. (2002). Assim, os pacientes deveriam ter pelo menos cinco dentes em boca não condenados, excluindo os terceiros molares. Dentre os dentes presentes, quatro ou mais dentes deveriam apresentar um ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm, e perda de inserção clínica ≥ 3 mm. Para validação do diagnóstico periodontal, foram feitas radiografias periapicais de

boca toda que deveriam evidenciar a presença de perda óssea interproximal (Armitage et al., 2004).

3.5 Avaliação Clínica Periodontal

A avaliação periodontal foi realizada com auxílio de uma sonda periodontal computadorizada (Florida Probe® versão 9. 12. 26) em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual) e consistiu na mensuração dos seguintes parâmetros:

1. Índice de placa (IP) (O'Leary et al., 1972).
2. Profundidade de sondagem (PS), medida pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco gengival.
3. Distância da linha esmalte-cimento até a margem gengival.
4. Nível clínico de inserção (NCI), medido pela soma da profundidade de sondagem e da distância da linha esmalte-cimento até a margem gengival.
5. Sangramento à sondagem (SS), determinado dicotomicamente pela presença (+) ou ausência (–) de sangramento observado durante 30 segundos após a primeira inserção da sonda na área do sulco gengival.

3.6 Seleção dos Sítios Periodontais e Coleta de Fluido Gengival

A coleta do fluido gengival foi feita em 1 sítio periodontal de cada um dos quadrantes bucais (4 sítios por paciente). Os sítios selecionados para coleta foram preferencialmente os com maior profundidade de sondagem e/ou maior nível clínico de inserção. Foi realizado o isolamento parcial dos dentes, com uso de rolos de algodão estéril, e uso do sugador de saliva a fim de minimizar o risco de contaminação salivar durante as coletas. Na sequência, o dente foi seco com uso de jato de ar direcionado por 10 segundos. Neste momento, foi utilizado um filtro especial para coleta de fluido gengival, Periopaper® (Periopaper Collection Strip, Oraflow, Plainview, NY, USA) o qual foi introduzido com cautela, cerca de 1 mm, na bolsa periodontal pelo tempo de 30 segundos. Após sua remoção, o volume do fluido gengival foi determinado com auxílio de aparelho específico (Periotron 6000, IDE Interstate, Amityville, NY). Os periopapers foram colocados em tubos eppendorf® e mantidos em

gelo seco até o armazenamento no freezer (- 80°C) para as posteriores análises. As amostras contaminadas com sangue foram descartadas.

Houve novas coletas de fluido gengival nos mesmos sítios periodontais selecionados aos 45 dias após o término do tratamento periodontal não-cirúrgico.

3.7 Mensuração do Fluxo Salivar

A avaliação do fluxo salivar não estimulado foi realizada com o paciente em jejum de 2 horas pelo método da cuspidela (Bassoukou et al., 2009). Tal exame foi feito no período matutino entre as 8 e 10 horas respeitando o ciclo circadiano (Flink et al., 2005). O fluxo salivar, então, foi calculado dividindo o volume (ml) coletado pelo tempo (5 minutos). Com o resultado foi possível dividir os pacientes em subgrupos de acordo com o fluxo salivar não estimulado: a. muito baixo o fluxo (<0,1ml/min), b. baixo fluxo (0,1-0,2ml/min), c. normal o fluxo (acima de 0,2ml/min). 45 dias após o término do tratamento periodontal não cirúrgico, o fluxo salivar foi novamente mensurado.

3.8 Concentração de IL-1 β , IL-8 e IL-10 nas Amostras de Saliva e de Fluido Gengival

As amostras de saliva e de fluido gengival, tanto do baseline (antes do tratamento periodontal) quanto do pós-tratamento periodontal não cirúrgico, foram avaliadas para a determinação dos níveis de IL-1 β , IL-8 e IL-10 com uso de ensaios imunoenzimáticos utilizando-se kits comercialmente disponíveis (R&D Systems, Mineapolis, EUA). A análise do fluido foi realizada em pool como mostra a Figura 3.1.

Figura 3 - Esquema ilustrativo da coleta do fluido gengival para análise em pool das amostras

Para a análise imunológica do fluido foram transferidos para os tubos eppendorf® com as amostras em periopaper, solução tampão fosfato pH 7. Posteriormente, os tubos foram agitados em vórtex por 3x durante 20s, sendo os periopapers então retirados. Tanto as soluções de saliva como as de fluido foram centrifugadas a 10.000 x g por 10 minutos a 4°C. Após a centrifugação, o sobrenadante foi coletado e submetido à análise em duplicata de acordo com as instruções do fabricante. As leituras foram realizadas a 450 nm em leitor de microplacas (EMAX, Molecular Devices Corporation, Sunny Valley, EUA) e os dados expressos em pg/μl.

3.9 Índices para avaliação da Síndrome de Sjögren

Para o cálculo do índice da atividade sistêmica da síndrome de Sjögren e avaliação da sintomatologia associada à Síndrome de Sjögren utilizamos as fichas dos apêndices D e E. O apêndice D apresenta uma série de critérios

clínicos pertinentes à avaliação da atividade sistêmica da Síndrome de Sjögren, como os órgãos afetados, medicamentos prescritos, além de ter incluso o ESSDAI, considerado o padrão ouro da literatura nos estudos que tratam pacientes com síndrome de Sjögren. Tal índice é composto por 12 domínios, cada qual com um peso calculado a partir da média ponderada desses domínios (Seror et al., 2010). O apêndice E representa o índice de atividade reportado pelo paciente (ESSPRI), o qual é composto pela média aritmética do valor dado a 3 perguntas, numa escala de 0 a 10 (0 – seria nada/nenhuma, 10 – seria a pior possível) sobre os sintomas do paciente relacionados à boca seca, fadiga/cansaço e dor nas articulações e músculos (Seror et al., 2011).

3.10 Tratamento Profilático dos Grupos Periodontalmente Saudáveis (SC e C)

Os pacientes destes grupos foram devidamente agendados no ambulatório da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) no intervalo máximo de dois meses após a avaliação inicial, para instrução de higiene oral e realização de profilaxia supra gengival com uso de pasta profilática (Herjos F – com flúor, Vigodent®).

3.11 Tratamento Periodontal Não Cirúrgico dos Grupos com Periodontite Crônica (SP e PC)

Após terem os dias de tratamento agendados na FOUSP obedecendo o tempo máximo de 2 meses contados a partir da avaliação inicial, os pacientes foram primeiramente orientados em relação às medidas de higiene oral. Em seguida, fora realizado o tratamento periodontal não cirúrgico consistindo de raspagem de boca toda “full mouth scaling” (F.M.S.) adaptado de Quirynen et al. (2000), o qual dependendo da quantidade de cálculo fora realizado em até 2 sessões separadas por um intervalo de até 1 semana. Foram utilizados ultrassom Cavitron® (Dentsply), curetas manuais (Hu-friedy®) e taça de borracha com pasta profilática (Herjos F – com flúor, Vigodent®).

A reavaliação clínica periodontal ocorreu 30 a 45 dias após o término do tratamento periodontal não cirúrgico e consistiu na mensuração dos mesmos parâmetros clínicos e periodontais observados no início do estudo.

3.12. Análise Estatística

As análises foram feitas primeiramente a partir da aderência dos resultados as curvas de normalidade com uso do teste Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors, em seguida foi feito o teste de homocedasticidade de Levene.

Para comparação das médias das variáveis entre-grupos foram feitas análises múltiplas a partir do teste ANOVA post hoc Tukey, sendo os resultados considerados normais, ou então o teste de Kruskal-Wallis post hoc Dunn, caso os resultados não fossem normais.

Para as análises intra-grupos das médias, entre o início do estudo e o pós-tratamento, caso os dados fossem paramétricos, era utilizado o teste T pareado. No caso de não paramétricos era utilizado o teste de Wilcoxon.

Para avaliação de variáveis de frequência foi utilizado o teste exato de Fisher ou o qui-quadrado.

As análises de correlação de risco foram feitas utilizando o teste de correlação linear de Pearson.

Todas as análises e gráficos deste estudo foram realizados utilizando o programa estatístico GraphPad Prism versão 6.0 e o InStat 3. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativa e os dados apresentam-se expressos como média $\pm$ de desvio padrão (DP).

4 RESULTADOS

Entre os períodos de janeiro e agosto de 2015, foram triados um total de 60 pacientes nas dependências do ambulatório de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo encaminhados para o tratamento periodontal na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo 08 pacientes com periodontite crônica dos quais 07 completaram o tratamento ao final de 1 mês após raspagem periodontal (Grupo SP). Enquanto como grupo controle com Sjögren (Grupo SC) foram encaminhados para FOUSP outros oito pacientes sem doença periodontal, sendo que 1 fora excluído por não ter fechado pelo menos 2 dos 3 critérios SICCA de 2012. (Figura 4.1)

Figura 4.1- Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos durante período da triagem dos pacientes com síndrome de Sjögren

Em relação aos pacientes do grupo periodontite crônica sistemicamente saudável (Grupo PC) e o grupo periodontalmente e sistemicamente saudável (Grupo C) o fluxograma de inclusão e exclusão seguiu o pareamento em relação ao grupo SP. (Figura 4.2)

Figura 4.2 - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos durante período da triagem dos pacientes sem síndrome de Sjögren

4.1 Idade e Condições Socioeconômicas

A tabela 4.1 mostra que não houve diferenças significativas no valor das médias de idade ($p=0,79$). A partir da análise das condições socioeconômicas, as quais tiveram as letras substituídas por números, onde o valor 1 correspondia as pessoas da classe E, número 2 as pessoas da classe D e assim por diante, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ($p=0,99$).

Tabela 4.1 – Comparação de idade e condições socioeconômicas do grupo Sjögren com Periodontite (SP) ($n=7$) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC) ($n=7$), grupo Controle (C) ($n=7$) e grupo Periodontite Controle (PC) ($n=7$)

Grupos (Média $\pm$ Desvio Padrão)				
	Controle (C)	Periodontite controle (PC)	Sjögren controle (SC)	Sjögren com periodontite (SP)
Idade	49 $\pm$ 6,73	53,14 $\pm$ 7,6	52,14 $\pm$ 14,1	53,43 $\pm$ 9,14
Socioeconômico	5,12 $\pm$ 10,3	3,62 $\pm$ 8,7	3,75 $\pm$ 6,15	3,12 $\pm$ 4,3

4.2 Medidas de Higiene Oral

A partir da tabela 4.2 é possível verificar que não existiram diferenças significativas entre as médias das medidas de higiene oral do grupo SP em relação ao grupo SC, C e PC (frequência de escovação, $p=0,74$, uso de enxaguatório bucal, $p=0,12$).

Tabela 4.2- Comparação da frequência de escovação e uso de enxaguatório bucal do grupo Sjögren com Periodontite (SP) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC)

Grupos (Média±Desvio Padrão)				
	Controle (C)	Periodontite controle (PC)	Sjögren controle (SC)	Sjögren com periodontite (SP)
Frequência de escovação diária	3±0,81	2,57±0,97	3,28±1,25	2,85±0,69
Fazem uso de enxaguatório bucal diário/ Não fazem	0/7	2/5	3/4	4/3

4.3 Parâmetros Clínicos Periodontais

A tabela 4.3 demonstra os resultados das médias dos parâmetros clínicos periodontais avaliados nos grupos de pacientes do estudo no tempo inicial e 45 dias após o tratamento periodontal realizado. O grupo SC apresentou piores índices de sangramento à sondagem e índice de placa comparado ao grupo C (S versus C, $p=0,01$). No início do estudo não houve diferença significativa entre o grupo SP e o grupo PC em relação aos parâmetros clínicos periodontais (número de dentes perdidos, PS, NCI, SS, IP, porcentagem de bolsas 4-6mm, e porcentagem de bolsas >6mm). Dentro do grupo SP, após o tratamento periodontal, com exceção do NCI e da porcentagem das bolsas maiores que 6mm (SPi versus SPf, NCI, $p=0,46$, e porcentagem de bolsas >6mm, $p=0,12$), todos os valores médios dos parâmetros clínicos periodontais avaliados melhoraram em relação ao início do estudo (SPf versus SPi, PS, $p=0,05$, SS, $p=0,006$, IP, $p=0,01$, porcentagem de bolsas 4-6mm, $p=0,0003$). Já no grupo PC após tratamento periodontal a

porcentagem de bolsas maiores que 6mm não melhorou significativamente comparado ao início do estudo (PCf versus PCi, bolsas >6mm, $p=0,25$), enquanto todos os outros parâmetros mostraram melhoras significativas (PCf versus PCi, PS, $p=0,0004$, SS, $p=0,006$, NCI, IP, bolsas 4-6mm, $p=0,01$).

A tabela 4.4 demonstra os valores médios dos parâmetros clínicos periodontais avaliados nos sítios específicos que foram coletadas as amostras de fluido gengival por grupo de pacientes incluídos no estudo no tempo inicial e 45 dias após o tratamento periodontal. Não houve diferenças em relação ao tipo de dente (uni ou multirradicular) escolhido para a coleta de fluido gengival nos grupos avaliados. O grupo SC apresentou maiores NCI e o pior IP comparado ao grupo C (S versus C, NCI, IP, $p=0,02$). No início do estudo foi observada diferença significativa do grupo SP em relação ao grupo PC apenas para o parâmetro PS (SPi versus PCi, PS, $p=0,01$). No grupo SP houve melhoras significativas em relação à PS e NCI (SPf versus SPi, PS, $p=0,0001$, NCI, $p=0,04$). Já no grupo PC houve melhoras significativas nos valores médios de todas as variáveis clínicas analisadas após o tratamento periodontal (PCf versus PCi, PS, $p=0,00001$, NCI, $p=0,01$, SS, IP, $p=0,04$).

Tabela 4.3- Comparação das médias dos parâmetros clínicos periodontais do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf)

Grupos (Média ± Desvio Padrão)						
	Controle (C)	Periodontite controle (PC)		Sjögren controle (SC)	Sjögren com periodontite (SP)	
Número de dentes perdidos	3±2,44	7,57±4,75 ^b		10,43±8,94 ^b	8,28±4,34 ^b	
Motivo perda dental ortodontia/ cárie/periodontite (% de pacientes)	14,2/71,4/0	0/28,5/71,5		0/71,4/14,2	0/71,4/28,6	
Parâmetros clínicos		Início do estudo	Pós tratamento		Início do estudo	Pós tratamento
Profundidade de sondagem (mm)	1,61±0,21	2,24±0,3 ^b	1,68±0,24 ^c	1,83±0,23	2,42±0,25 ^{bd}	2,07±0,2 ^e
Nível clínico de inserção (mm)	1,91±0,41	3,44±0,61 ^b	2,91±0,85 ^c	2,73±0,77	3,34±0,62 ^b	3,21±0,57 ^b
Sangramento à sondagem (%)	13,29±6,39	36,28±17,34 ^b	19,13±8,93 ^c	24,57±7,54 ^b	53±23,1 ^{abd}	33,29±13,98 ^e
Índice de placa (%)	20,7±7,7	47,4±15,5 ^b	28,9±12,9 ^c	45,5±22,2 ^b	64±21,8 ^b	41,2±18,7 ^e
Bolsas 4-6mm (%)	0	10,4±7,5 ^{ab}	3,1±2,7 ^c	0,4±0,8	11,8±4,6 ^{ab}	5,5±2,9 ^e
Bolsas >6mm (%)	0	0,6±0,8	0,08±0,2	0	0,5±0,5	0

^a Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SC.

^b Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C.

^c Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – início do estudo.

^d Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – Pós tratamento.

^e Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SP – início do estudo

Tabela 4.4- Comparação das médias dos parâmetros clínicos periodontais dos sítios nos quais foram coletados o fluido gengival do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf)

Grupos (Média ± Desvio Padrão)						
	Controle (C)	Periodontite controle (PC)		Sjögren Control (SC)	Sjögren com periodontite (SP)	
Parâmetros clínicos		Início do estudo			Início do estudo	Pós tratamento
Dentes coletados uni/multirradicular	28/0	15/13		23/5	17/11	
Profundidade de sondagem(mm)	1,7±0,33	4,17±0,5 ^{ab}	2,5±0,28 ^{bc}	2±0,3	4,89±0,42 ^{abcd}	3,25±0,4 ^{abcde}
Nível clínico de inserção(mm)	1,82±0,34	5,28±0,78 ^{ab}	3,64±0,9 ^{bc}	2,96±1 ^b	5,82±1,2 ^{abd}	4,85±0,9 ^{abe}
Sangramento à sondagem(%)	10,7±13,3	71,4±22,5 ^b	50±28 ^{bc}	28,5±22,5	75±35 ^b	64±31 ^b
Índice de placa(%)	7±19	75±28,9 ^b	46,4±22,5 ^{bc}	50±32,2 ^b	85,7±28,3 ^b	60,7±19,6 ^b
Bolsas 4-6mm(%)	0	50±14,3 ^{ab}	14,3±13,3 ^c	0	78,5±22,5 ^{abd}	35,7±19,6 ^e
Bolsas >6mm(%)	0	0	0	0	14,3±13,3	0

^a Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SC.

^b Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C.

^c Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – início do estudo.

^d Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – Pós tratamento.

^e Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SP – início do estudo

4.4 Fluxo Salivar e Concentração de IL-1β, IL-8 e IL-10

A tabela 4.5 demonstrou a comparação das médias entre os grupos estudados em relação ao fluxo salivar e a concentração das citocinas (IL-1β, IL-8 e IL-10) presentes na saliva. O grupo SC apresentou significativamente menor fluxo salivar e maior concentração de IL-1β, IL-8 e IL-10 em relação ao grupo C (SC versus C, fluxo salivar, $p=0,02$, IL-1β, $p=0,002$, IL-8, IL-10, $p=0,01$). No início do estudo o grupo SP apresentou menor volume de fluxo salivar e maior concentração de IL-1β em relação ao grupo PC (SPi versus PCi, fluxo salivar, $p=0,001$, IL-1β, $p=0,02$). O tratamento periodontal levou à melhora significativa no grupo SP em relação ao fluxo salivar total não

estimulado (SPf versus SPi, fluxo salivar, $p=0,03$). Já dentro do grupo PC não houve melhoras significativas em nenhum dos parâmetros avaliados após o tratamento periodontal (PCf versus PCi, fluxo salivar, IL-1 β , IL-8, IL-10, $p>0,05$).

O fluxo salivar correlacionou-se negativamente com os níveis salivares de IL-1 β ($r=-0,52$, correlação moderada), IL-8 ($r=-0,43$, correlação moderada) e com a PS ($r=-0,50$, correlação moderada).

Ainda, os níveis salivares de IL-1 β correlacionaram-se positivamente com a PS ($r=0,51$, correlação moderada), SS ($r=0,38$, correlação fraca) e com a %bolsas 4-6mm ($r=0,29$, correlação fraca).

Além disso, os níveis salivares de IL-8 correlacionaram-se positivamente com a PS ($r=0,38$, correlação fraca) e com o SS ($r=0,26$, correlação fraca).

Com relação aos níveis salivares de IL-10 houve uma correlação positiva com a NIC NIC ($r=0,21$, correlação fraca) e com a % bolsas 4-6mm ($r=0,28$, correlação fraca).

Tabela 4.5- Comparação das médias da variação do fluxo salivar não estimulado e da concentração das citocinas encontradas no grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf)

Grupos (Média $\pm$ Desvio Padrão)						
	Controle (C)	Periodontite controle (PC)		Sjögren controle (SC)	Sjögren com periodontite (SP)	
Parâmetro clínicos		Início do estudo	Pós tratamento		Início do estudo	Pós tratamento
Fluxo salivar (ml/min)	0,35 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,27 ^a	0,53 $\pm$ 0,3 ^a	0,11 $\pm$ 0,08 ^b	0,05 $\pm$ 0,03 ^{bcd}	0,1 $\pm$ 0,08 ^{ebcd}
IL-1 β (pg/ μ l)	161,6 $\pm$ 96,65	355,1 $\pm$ 291	196,6 $\pm$ 123,8	1147 $\pm$ 681,9 ^{bc}	2197 $\pm$ 2065 ^c	1260 $\pm$ 1708
IL-8(pg/ μ l)	288,2 $\pm$ 165,5	511,5 $\pm$ 196,8 ^b	391,6 $\pm$ 235,1	1858 $\pm$ 1517 ^{bc}	3300 $\pm$ 4401	1434 $\pm$ 1835
IL-10(pg/ μ l)	8,23 $\pm$ 5,5	5,5 $\pm$ 3,71	4,5 $\pm$ 4,9	2,17 $\pm$ 1,4 ^{bc}	6,9 $\pm$ 9,07	4,3 $\pm$ 4,56

^a Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SC.

^b Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C.

^c Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – início do estudo.

^d Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – Pós tratamento.

^e Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SP – início do estudo

4.5 Análises do Fluido Gengival

A tabela 4.6 demonstrou a comparação das médias entre os grupos estudados em relação ao volume do fluido gengival coletado e as concentrações das citocinas presentes. O grupo SC apresentou estatisticamente maior concentração no fluido gengival de IL-1 β se comparado ao grupo C (SC versus C, IL-1 β , $p=0,01$). No início do estudo, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos SP e PC (SPi versus PCi, volume fluido, IL-1 β , IL-8, IL-10, $p>0,05$). No grupo SP, após o tratamento periodontal verificou-se aumento estatisticamente significativo da IL-10 e diminuição no volume do fluido gengival em relação ao início do estudo (SPf versus SPi, IL-10, $p=0,02$, volume fluido, $p=0,0005$). No grupo PC, após o tratamento periodontal também foi verificado o aumento na IL-10 e diminuição no volume do fluido gengival estatisticamente significativo em relação ao início do estudo (PCf versus PCi, IL-10, $p=0,007$, volume do fluido, $p=0,015$).

O volume do fluido gengival correlacionou-se positivamente com os parâmetros clínicos de NCI ($r=0,48$, correlação moderada) e PS ($r=0,75$, correlação forte) e, negativamente com os níveis de IL-10 no fluido gengival ($r=-0,53$, correlação moderada).

Ainda, os níveis de IL-10 no fluido gengival correlacionaram-se negativamente com o IP ($r=-0,50$, correlação moderada), com a %bolsas 4-6mm ($r=-0,45$, correlação moderada) e com a %bolsas ≥ 6 mm ($r=-0,33$, correlação fraca).

Tabela 4.6- Comparação das médias do volume do fluido gengival e das citocinas analisadas no fluido do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC), grupo Controle (C) e grupo Periodontite Controle (PC) no início do estudo (PCi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (PCf)

Grupos (Média ± Desvio Padrão)						
	Controle (C)	Periodontite controle (PC)		Sjögren controle (SC)	Sjögren com periodontite (SP)	
Variáveis		Início do estudo	Pós tratamento		Início do estudo	Pós tratamento
Volume fluido (μl)	0,16±0,08	0,48±0,1 ^b	0,28±0,06 ^c	0,26±0,1	0,67±0,15 ^{abd}	0,34±0,15 ^{be}
IL-1β(pg/μl)	407,4±319,2	686,2±331,6	771,6±372	826,3±245,6 ^b	549,5±316	938,9±383
IL-8(pg/μl)	1491±1356	1044±467,7	677,5±271,8	1927±1324	995,7±846,7	1093±839,8
IL-10(pg/μl)	5,56±2,69	1,34±0,39 ^b	3,3±1,7 ^c	3,2±1,04	1,15±0,39 ^a	3,21±3,34 ^e

^a Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SC.

^b Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C.

^c Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – início do estudo.

^d Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PC – Pós tratamento.

^e Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SP – início do estudo

4.6 Uso de Medicamentos no Grupo Sjögren

A partir da tabela 4.7 podemos observar que 3 dos 7 participantes do grupo SP faziam uso de saliva artificial, enquanto 1 dos 7 pacientes do grupo SC faziam uso deste artifício para melhora da sintomatologia da boca seca. Esta diferença entretanto não mostrou diferença estatística entre os grupos avaliados (SP versus SC, uso de saliva artificial, $p>0,05$). Há ainda a análise nas mudanças dos medicamentos usados pelos pacientes que ocorreram após o tratamento periodontal. Os medicamentos usados foram drogas modificadoras antirreumáticas (DMARDs; Azatioprina, Mofetil, Hidrocloroquina, Metotrexato), anti-inflamatório esteroide - AIEs (Prednisona), bifosfonato (Alendronato) e antidepressivo (Fluoxetina). A partir do uso dessas drogas, os pacientes foram divididos em grupos e não foram verificadas diferenças significativas na quantidade de indivíduos que faziam uso ou não desses medicamentos (SP versus SC, utilização de medicamentos de uso interno, $p=0,55$)

Tabela 4.7- Comparação do uso de saliva artificial e algum tipo de medicamento de uso interno do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC)

Grupos (Média ± Desvio Padrão)			
	Sjögren com periodontite (SP)		Sjögren controle (SC)
Variáveis	Início do estudo	Pós tratamento	
Uso de saliva artificial / Não usa	3/4	SM	1/6
DMARDs	1	SM	0
DMARDs + AIEs	1	↑prednisona	3
DMARDs + bifosfonato	1	SM	0
DMARDs + AIEs + bifosfonato	1	SM	0
Antidepressivo	1	SM	0
AIEs	0	SM	1
Bifosfonato	1	SM	1
Total de indivíduos que usam medicamentos / não usam	6/1		5/2

SM - Sem modificação dos medicamentos após início do estudo.

4.7 Parâmetros Clínicos e Sintomatológicos da Síndrome de Sjögren

A tabela 4.8 mostra a atividade sistêmica da síndrome de Sjögren primária utilizando os índice ESSDAI antes e após o tratamento periodontal do grupo SP em relação ao grupo controle (SC). Não observamos quaisquer diferenças entre os grupos (SP versus SC, ESSDAI, $p=0,77$) e intra grupo (SPf versus SPi, ESSDAI, $p=0,35$).

A tabela 4.9 mostra a avaliação dos sintomas dos pacientes com síndrome de Sjögren primária utilizando o índice ESSPRI antes e após o tratamento periodontal do grupo SP em relação ao grupo controle (SC). Nosso estudo demonstrou uma melhora significativa no grupo SP após o tratamento periodontal em relação ao início do estudo (SPf versus SPi, ESSPRI, $p=0,03$). No entanto, as análises em separado de cada um dos domínios nos dois índices não foram capazes de mostrar uma diferença significativa intra e entre os grupos ($p>0,05$).

O índice ESSDAI correlacionou-se positivamente com os níveis de IL-1 β ($r=0,58$ e $r=0,27$, respectivamente níveis salivares e de fluido gengival), IL-8 ($r=0,47$ e $r=0,50$, respectivamente níveis salivares e de fluido gengival) e fluxo salivar ($r=-0,36$).

O índice ESSPRI correlacionou-se positivamente com o índice ESSDAI ($r=0,31$), PS ($r=0,46$), % bolsas 4-6mm ($r=0,29$) e com o volume do fluido gengival ($r=0,26$). Ainda, houve a correlação negativa entre o ESSPRI e o fluxo salivar ($r=-0,23$) e os níveis de IL-1 β no fluido ($r=-0,38$). Além disso, a dor correlacionou-se positivamente com a PS ($r=0,62$) e com o NCI ($r=0,42$) e a fadiga correlacionou-se positivamente com a PS ($r=0,26$) e o NCI ($r=0,27$).

Tabela 4.8- Comparação das médias dos parâmetros clínicos sistêmicos da síndrome de Sjögren primária do grupo Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC)

Grupos (Média ± Desvio Padrão)			
	Sjögren com periodontite (SP)		Sjögren controle (SC)
Índices – Domínios	Início do estudo	Pós-tratamento	
ESSDAI			
Constitucional	0	0	0
Linfadenopatia	0	0	0
Glandular	0,28±0,48	0,28±0,48	0
Articular	0,28±0,75	0,14±0,37	0
Cutâneo	0	0	0,71±1,25
Respiratório	0	0	0
Renal	0	0	0
Muscular	0	0	0
S. nervoso periférico	0	0	0
S. nervoso central	0	0	0
Hematológico	0,42±0,78	0,28±0,75	0,28±0,75
Biológico	1±0,81	1,14±0,89	0,85±0,69
Total:	3±3	2,57±2,14	3,57±4,23

Tabela 4.9- Comparação das médias dos sintomas relatados por pacientes com síndrome de Sjögren primária do grupos Sjögren com Periodontite (SP) no início do estudo (SPi) e 4 semanas após o tratamento periodontal não cirúrgico (SPf) em relação ao grupo Sjögren Controle (SC)

ESSPRI			
Boca seca	8,14±1,6	6,28±3,6	8,4±1,9
Fadiga	7,85±1,6	5,5±2,8	5,4±3,15
Dor	6,85±2,5	5,7±1,9	5,14±3,5
Total:	7,61±0,89	5,8±1,3 [†]	6,8±1,9

[†] Diferença estatisticamente significativa em relação à antes do tratamento.

5 DISCUSSÃO

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune de etiologia desconhecida e difícil diagnóstico (Seror et al., 2011; Kramer, 2015). Na área de saúde bucal, estudos apontam que tais pacientes por apresentarem acometimento das glândulas exócrinas, em especial glândulas salivares maiores, apresentam um fluxo salivar diminuto com consequente alta incidência de cáries dentais, maior susceptibilidade no desenvolvimento de candidíase oral, perda dental, maior comprometimento periodontal, sintomatologia dolorosa durante mastigação, dificuldades durante a fala, despilação da língua e queilite angular (Olate et al., 2014; Najera et al., 1997; Pers et al., 2005; Antoniazzi et al., 2009; O'Leary et al., 1972; Lu et al., 2014; Ergun et al., 2010; Belenguer et al., 2005; Moutsopoulos, 2001; Almstahl et al., 1999). Nosso presente estudo demonstrou que em pacientes com síndrome de Sjögren primária, o menor fluxo salivar esteve associado à maiores índices de placa, maior número de perdas dentais e a um desequilíbrio significativo entre a concentração de citocinas pró e anti-inflamatórias. Ainda, demonstrou-se que o tratamento periodontal de pacientes com síndrome de Sjögren pode levar à melhora no fluxo salivar e na sintomatologia relacionada à síndrome de Sjögren.

Os pacientes com síndrome de Sjögren do presente estudo foram compostos por mulheres com média de idade de 52 anos. Tais dados são semelhantes aos descritos na literatura como no estudo realizado por Lu et al. (2014), o qual recrutou 389 pacientes com síndrome de Sjögren primária e observou que a população mais afetada foram mulheres numa proporção de 9:1, sendo a idade média descrita de 54 anos.

Com relação aos hábitos de higiene oral, a população de pacientes com síndrome de Sjögren no presente estudo não apresentou diferenças significativas em relação aos pacientes sistemicamente saudáveis quanto ao uso de enxaguatórios bucais fluoretados e número de escovações diárias. Todavia, os pacientes com síndrome de Sjögren deveriam apresentar maiores frequências de escovação diária e de consultas odontológicas/ano visto que possuem maiores necessidades de tratamentos odontológicos em relação à

população saudável conforme demonstrado pelos estudos realizados por Cristensen et al. (2001) e Kramer (2015). Além disso, a prescrição do uso de bochechos fluoretados pelo cirurgião-dentista deveria ser uma medida preventiva frequentemente adotada.

Durante a triagem dos pacientes com síndrome de Sjögren, observamos que houve uma alta taxa de pacientes edêntulos os quais representaram 31,66% desse total. Tal resultado está em acordo com o que é reportado por Christensen et. al. (2001) que em seu estudo observacional, concluiu que pacientes com síndrome de Sjögren apresentam alta taxa de perda dental quando comparados aos pacientes sistemicamente saudáveis.

Observamos que pacientes com síndrome de Sjögren e periodontalmente saudáveis têm maiores índices de placa, número de dentes perdidos e sangramento à sondagem se comparados aos pacientes sistemicamente e periodontalmente saudáveis. De maneira interessante, Antoniazzi et al. (2009) mostraram que independentemente da quantidade de placa, pacientes com síndrome de Sjögren apresentam piores índices gengivais em relação aos pacientes sistemicamente saudáveis.

O tratamento periodontal no grupo de pacientes com síndrome de Sjögren levou a piores resultados em relação ao ganho clínico de inserção. Da mesma forma, Pers et al. (2005) demonstraram que mesmo com uma melhora dos hábitos de higiene oral e diminuição dos índices de placa, pacientes com síndrome de Sjögren primária não apresentam melhores parâmetros clínicos periodontais quando comparados a pacientes xerostômicos sistemicamente saudáveis. Portanto, apesar da relação inversa existir nesses pacientes com hipossalivação, onde o fluxo salivar baixo correlaciona-se com o aumento do índice de placa, colaborando com uma maior inflamação periodontal já que há a maior quantidade do fator determinante da doença periodontal, pacientes com síndrome de Sjögren ainda teriam um maior comprometimento periodontal que os pacientes sistemicamente saudáveis.

De acordo com Tincani et al. (2013), pacientes com síndrome de Sjögren apresentam um progressivo comprometimento das glândulas salivares com consequente diminuição do fluxo salivar. No presente estudo, houve uma melhora do fluxo salivar em pacientes com síndrome de Sjögren após o tratamento periodontal. Se dividirmos os pacientes com esta melhora nos

subgrupos A (fluxo salivar muito baixo), B (fluxo salivar baixo) e C (fluxo salivar normal), observamos que 5 indivíduos mantiveram-se nos subgrupos A, enquanto 1 indivíduo do subgrupo A passou para B e 1 passou de B para C. Chamamos atenção em especial a este fato, já que na literatura a qual avalia meios de aumentar a salivação nestes pacientes com síndrome de Sjögren primária, somente há a indicação do uso de medicamentos sialogogos que têm efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, tonturas e diarreia.

A possível explicação de como o tratamento periodontal poderia influenciar de forma positiva o fluxo salivar seria através da análise do estudo recente de Nakamura-Kiyama et al. (2014), o qual sugeriu que a diminuição da inflamação periodontal estaria associada com a melhora da função fisiológica das glândulas salivares. O trabalho dos autores de 2014 teve um modelo de periodontite experimental em ratos, os quais após terem sido removidos a ligadura nos molares, apresentaram uma melhora no fluxo salivar e diminuição na apoptose de células acinares.

Observamos ainda em nosso estudo que o fluxo salivar correlacionou-se negativamente com a profundidade clínica de sondagem, dessa forma, confirmando a possível associação da inflamação periodontal com a variação do fluxo salivar.

Temos que observar os resultados positivos em relação ao aumento do fluxo salivar em pacientes com síndrome de Sjögren primária com cautela, já que segundo Kramer et al. (2015) haveria variações nas funções das glândulas salivares ao longo do tempo e, dessa forma, o fluxo salivar deve ser medido várias vezes durante um período de meses para que assim possa ser devidamente avaliado.

No presente estudo, observou-se um perfil pró-inflamatório em pacientes com síndrome de Sjögren, uma vez que os mesmos apresentaram maiores concentrações salivares de IL-1 β e IL-8 e menores concentrações de IL-10 em comparação com o grupo sistemicamente saudável. Estes achados corroboram com os de outros estudos presentes na literatura os quais também demonstraram maiores concentrações de citocinas inflamatórias na saliva de pacientes com Síndrome de Sjögren (Brookes et al., 1996 e Lee et al., 2010). Interessantemente, Wu et al. (2015) mostraram que neutrófilos polimorfo nucleares quando expostos ao antígeno La e ao auto-anticorpo anti-La,

presentes em doenças autoimunes como a síndrome de Sjögren, apresentam uma produção aumentada de IL-8. Ainda, o presente estudo demonstrou que maiores níveis salivares de IL-1 β e de IL-8 correlacionaram-se com um menor fluxo salivar em pacientes com síndrome de Sjögren primária. Tal fato sugere que estas citocinas salivares possam ser utilizadas como futuros biomarcadores e dessa forma poderão auxiliar no diagnóstico da síndrome de Sjögren.

O tratamento periodontal não mostrou efeitos significativos na concentração das citocinas analisadas na saliva, tanto no grupo sistemicamente saudável quanto no grupo com síndrome de Sjögren primária. Em específico a IL-10, a qual na síndrome de Sjögren pode estar associada à etiopatogênese da doença (Roeshar et al., 2009), observamos uma tendência de diminuição.

As avaliações da variação no volume do fluido gengival e na concentração de citocinas presentes no mesmo são ferramentas importantes no monitoramento da inflamação dos sítios periodontais, após o tratamento periodontal (Chibebe et al., 2008). Em nosso estudo foi observada a diminuição significativa nos valores dos volumes dos fluidos gengivais coletados nos grupos com síndrome de Sjögren e no grupo sistemicamente saudável, o que demonstra uma diminuição da inflamação periodontal após terapia periodontal. Demonstramos em nosso estudo que as diminuições nas profundidades de sondagem e o ganho clínico de inserção periodontal estavam relacionados com a diminuição do volume do fluido gengival. Além disso, após a terapia periodontal, houve um aumento significativo dos níveis de IL-10 no fluido gengival para níveis semelhantes aos pacientes periodontalmente saudáveis. Tal aumento apresentou uma correlação moderada com a diminuição no volume do fluido, com a diminuição no índice de placa, e diminuição na porcentagem de bolsas periodontais de 4 a 6mm. Isso soma evidências do efeito benéfico da IL-10 na terapia periodontal.

No entanto, os níveis de citocinas IL-1 β e IL-8 avaliadas no fluido gengival de pacientes com síndrome de Sjögren ou sistemicamente saudáveis com periodontite crônica do presente estudo foram semelhantes aos níveis encontrados em pacientes periodontalmente saudáveis e, além disso, não foram significativamente diminuídos após o tratamento periodontal. Tais

resultados estão em desacordo com os achados reportados pela literatura, os quais demonstram uma maior concentração destas citocinas no fluido gengival de pacientes com inflamação periodontal comparado com pacientes periodontalmente saudáveis e uma diminuição na concentração dessas citocinas após o tratamento periodontal (Euzebio Alves et al., 2013; da Silva et al., 2014). A possível explicação de nosso achado reside no fato de que o reduzido número de pacientes impediu a remoção de resultados outliers na análise estatística.

O uso de medicamentos imunossupressores, glicocorticoides e inibidores específicos da proliferação das células B por pacientes com a síndrome de Sjögren tem como objetivo atuar em diferentes mecanismos da doença sendo frequentemente utilizados em pacientes com manifestações extra-glandulares (Becker et al., 2010). Sabe-se que o uso de glicocorticoides pode influenciar positivamente os parâmetros clínicos utilizados para acompanhar a evolução da doença periodontal (Been; Engel, 1982). O estudo recente de Fabbri et al. (2014) avaliou pacientes com doença periodontal e lúpus eritematoso sistêmico, constatando que o uso crônico desses medicamentos diminuiu o sangramento à sondagem. Ainda, este estudo constatou que o aumento na dosagem desses medicamentos era acompanhado por um menor sangramento gengival durante a fase de manutenção periodontal. No entanto, os pacientes com síndrome de Sjögren do presente estudo, os quais faziam uso crônico destes medicamentos não apresentaram parâmetros clínicos superiores em relação aos pacientes sistemicamente saudáveis.

Observamos em nosso estudo a existência de 4 pacientes que fizeram uso de bifosfonatos, os quais são drogas muito utilizadas em indivíduos com doenças relacionadas ao metabolismo ósseo pois atuam inibindo a atividade dos osteoclastos e por consequência a reabsorção óssea (Russel et al., 2008). No entanto, ainda não existe uma evidência clara na literatura sobre os efeitos dos bifosfonatos no tratamento das doenças periodontais (Badran et al., 2009). O estudo clínico feito por Graziani et al. (2009) demonstrou não haver nenhuma mudança nos parâmetros clínicos periodontais em indivíduos com periodontite crônica generalizada grave que faziam uso de bifosfonato injetável (12,5 mg de

neridronato intramuscular/semanal) em relação à indivíduos controle no período de 3 meses.

O índice ESSPRI foi preenchido pelo cirurgião-dentista ao longo da avaliação clínica inicial e durante as reavaliações. Interessantemente, observamos uma melhora significativa em relação aos valores do índice ESSPRI após o tratamento periodontal. Ainda, observamos uma relação positiva entre o ESSPRI e profundidade de sondagem e nível clínico de inserção. Interessantemente, houve uma forte correlação entre o domínio dor do ESSPRI e a profundidade de sondagem. A melhora no índice ESSPRI nos pacientes do presente estudo após a terapia periodontal foi semelhante à melhora encontrada por estudos que avaliaram o efeito do uso de medicamentos modificadores do reumatismo (Rituximab e Abatacept) por 4 semanas (Meiners et al., 2012, Meiners et al., 2014) sobre os sintomas da doença.

O índice ESSPRI é considerado um meio subjetivo de análise dos sintomas da doença, qualidade de vida, condição funcional e preditor do nível da saúde, enquanto que o índice ESSDAI, é considerado o padrão ouro na avaliação da atividade clínica-sistêmica da doença. No presente estudo houve uma baixa correlação entre os referidos índices, o que reforça a necessidade da avaliação conjunta destes importantes índices utilizados na literatura, conforme apontado por Seror et al. em 2014.

O presente estudo teve como limitações o número de pacientes avaliados, o não cegamento do cirurgião-dentista durante as avaliações clínicas, a não avaliação das citocinas presentes no plasma sanguíneo e o tempo curto de acompanhamento dos pacientes. Entretanto ressaltamos o ineditismo do mesmo, já que avaliou a resposta clínica sistêmica, com uso do ESSDAI, e os sintomas relatados pelos pacientes, com uso do ESSPRI, após o tratamento periodontal nesses pacientes com Sjögren. Acreditamos dessa forma que nosso trabalho possa colaborar na elucidação de uma possível relação bidirecional entre a doença periodontal e a síndrome de Sjögren.

Assim, este trabalho demonstrou existir uma relação entre a doença periodontal com os parâmetros sintomatológicos da síndrome de Sjögren primária, fazendo que o tratamento periodontal possa afetar de forma positiva a qualidade de vida aferida por pacientes com síndrome de Sjögren.

6 CONCLUSÃO

Concluimos, dentro das limitações de nosso estudo, que o tratamento periodontal não-cirúrgico em pacientes com síndrome de Sjögren primária:

1. Resultou na melhora da profundidade clínica de sondagem, sangramento à sondagem e índice de placa, não sendo entretanto tão eficaz em aumentar o nível clínico de inserção periodontal. O tratamento periodontal ainda mostrou-se eficaz em aumentou o fluxo salivar não estimulado destes pacientes.
2. Levou ao aumento dos níveis de IL-10 no fluido gengival.
3. Diminuiu o valor total do ESSPRI, não tendo influenciado o ESSDAI total, nem os domínios em separado de ambos os índices.

REFERÊNCIAS

- Almstahl A, Kroneld U, Tarkowski A, Wikström M. Oral microbial flora in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999, Jan;26(1):110-4.
- Antoniuzzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, Islabão AG, Gustafsson A, Chiapinotto GA, et al. Periodontal conditions of individuals with Sjögren's syndrome. *J Periodontol*. 2009, Mar;80(3): 429-35.
- Badran Z, Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7(1):3-12.
- Bassoukou IH, Nicolau J, dos Santos MT. Saliva flow rate, buffer capacity, and pH of autistic individuals. *Clin Oral Investig*. 2009 Mar;13(1):23-7.
- Baudet-Pommel M, Albuissou E, Kemeny JL, Falvard F, Ristori JM, Fraysse MP. et al. Early dental loss in Sjögren's syndrome. Histologic correlates. European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome (EEC COMAC). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Aug;78(2):181-6.
- Becker H1, Pavenstaedt H, Willeke P. Emerging treatment strategies and potential therapeutic targets in primary Sjögren's syndrome. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010,Mar;9(1):10-9.
- Been V, Engel D. The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients. *J Periodontol*. 1982, Apr;53(4): 245-48.
- Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, del Piero J, Agriló S, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005, May+June;23(3):351-56.
- Boutsi EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN: Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol*. 2000, Apr; 27(4):231–35.

Brookes SM, Cohen SB, Price EJ, Webb LM, Feldmann M, Maini RN, Venables PJ. T cell clones from a Sjogren's syndrome salivary gland biopsy produce high levels of IL-10. Clin Exp Immunol. 1996, Feb;103(2):268-72.

da silva HA, Euzebio Alves VT, Spolideorio LC, César Neto JB, Eicher RS, de Carvalho MH. Expression of protease activated receptor-1 in chronic periodontitis. J periodontol. 2014, Dec;85(12):1763-9.

Celenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjögren's Syndrome. J Periodontol. 1998, May;69(5):571-7.

Chibebe PC, Terreri M, Ricardo LH, Pallos D. Uma visão atual do fluido gengival crevicular como método de diagnóstico periodontal. Rev Ciênc Méd. 2008, Março-Dez;17(3-6):167-73.

Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiodt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjögren syndrome. Acta Odontol Scand. 2001, Jun;59(3):116-20.

Delaleu N, MV, Appel S, Jonsson R. New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2008, Nov;34(4):833-45.

El-Shinnawi U, Soory M. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: Response to treatment. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2013,Sep;7(3): 169-88.

Ergun S, Çekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, Isik G. Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010, Mar 1;15(2): 310-5.

Euzebio Alves VT, Bueno da Silva HA, França BN, Eichler RS, Saraiva L, Carvalho MHC, et al. Periodontal treatment downregulates protease activated

receptor 2 in human gingival crevicular fluid cells. *Infect Immun*. 2013, Dec;81(12): 4399-407.

Fabbri C, Fuller R, Bonfa E, Guedes LKN, Alleva PSR, Borba EF. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clin Reumatol*. 2014, Apr;33(4):505-9.

Fávaro RAA, Ferreira TNR, Martins WD. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Revisão. Clin Pesq Odontol*. 2006, Jan-Fev;2(4):303-17.

Flink H, Tegelberg A, Lagerlöf F. Influence of the time of measurement of unstimulated human whole saliva on the diagnosis of hyposalivation. *Arch Oral Biol*. 2005,Jan;50(6):553-559.

Graziani F, Cei S, Guerrero A, La Ferla F, Vano M, Tonetti M, Gabriele M. Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label-randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 May;36(5):419-27.

Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015,Jan;15(1):30-44.

Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, et al. Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjögren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology*, (Oxford). 2010, Aug;49(8):1472–1478.

Kramer JM. Current concepts in Sjögren's syndrome and considerations for dental practitioner. *NY State Dent J*. 2015, Jan;81(1):24-9. Review.

Lee YJ, Scofield RH, Hyon JY, Yun PY, Lee HJ, Lee EY, et al. Salivary chemokine levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (Oxford). 2010, Sep;49(9):1747–52.

Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of pattern low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2002, Aug;73(8):911–24.

Lu MC, Jheng CH, Tsai TY, Koo M, Lai NS. Increased dental visits in patients prior to diagnosis of primary Sjögren's syndrome: a population based study in Taiwan. *Rheumatol Int.* 2014; 34;1555–1561

Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome current concepts. *Adv Intern Med.* 2001;47.191-217. Review.

Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol suppl.* 1986;61:19–21.

Meiners PM, Arends S, Brouwer E, Spijkervet FKL, Vissink A, Bootsma H. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012, Aug;71(8):1297–302.

Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014, Jul;73(7):1393–6.

Najera MP, Al-Hashimi I, Plemons JM, Hidalgo FR, Rees TD, Haghighat N, et al. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1997, Apr;83(4):453-7.

Nakamura-Kiyama MN, Ono K, Masuda W, Hitomi S, Matsuo K, Usui M, et al. Changes of salivary functions in experimental periodontitis model rats. *Arch Oral Biol.* 2014, Feb;59(2):125–32

Neville B, Damm OD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial.* 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Olate S, Muñoz D, Neumann S, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, Moraes M. A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2014, Apr;7(4):1140-4.

O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol* 1972, Jan;43(1):38.

Patil BS, Patil S, Gururaj TR. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review. *Niger J Clin Pract.* 2011, Jul-Sep;14(3):253-61.

Pereira DL, Vilela VS, dos Santos TCRB, Pires FR. Clinical and laboratorial profile and histological features on minor salivary glands from patients under investigation for Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014, May;19(3):e237-41.

Pers Jo, d'Arbonne F, Pensec VD, Saraux A, Pennec YL, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum.* 2005, Aug;52(8):2411-4.

Quirynen M, Mongardini C, Soete M, Pauwels M, Coucke W, Eldere J. The role of chlorhexidine in the one stage full mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long term clinical and microbiological observations. *Clin Periodontol.* 2000, Aug;27(8):578-89.

Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2009, Nov;15(8):519-26.

Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008, Jun;19(6): 733-59.

Salemi S, Biondo MI, Fiorentino C, Argento G, Paolantonio M, Di Murro C, et al. Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only? case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014, Dec; 93(27): 1-5.

Sanioto DL, Aires MM. Sistema digestivo: secreção e digestão. *Fisiologia.* Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1991. capítulo 8, digestivo; p 601-29.

Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103–9.

Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al.

EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):968-72.

Seror R, Theander E, Bootsma H, Bowman SJ, Tzioufas A, Gottenberg JE, et al. Outcomes measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2014,Dec; 51(12): 51-56

Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010,Jun;69(6):1103–9.

Shiboski Sc, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiodt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong T, et al. American college of rheumatology classification criteria for Sjögren syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's internacional collaborative clinical alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012,Apr;64(4):475-87.

Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Medicine*.2013, Apr;11:93.

Valim V, Zandonade E, Pereira A.M, Filho OHB, Serrano EV, Musso C, et al. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013,Feb;53(1):24–34.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R. Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis*. 2002,Jun;61(4):544-8.

Zanatta FB, Antoniazzi RP, Rösing CK, Miranda LA. A participação das células T Helper na periodontite crônica. *Periodontia*. 2009;19(2):7-13.

APÊNDICE A- Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CONFORME RESOLUÇÃO 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa intitulada ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME DE SJÖGREN COM OS PARÂMETROS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DA DOENÇA PERIODONTAL.

Responsável pelo projeto: Profa Dra. Marinella Holzhausen Caldeira

Fone:(11)3091 7833

Antes de qualquer coisa é necessário que você leia atentamente as informações que estão neste documento.

Sabemos que a Síndrome de Sjögren é acompanhada de sensação de boca seca e olhos secos. Além disso, por diminuir a produção de saliva pode afetar os dentes e as gengivas. Nossa pesquisa tem como objetivo melhorar o conhecimento sobre as possíveis alterações na gengiva presentes em pacientes com Síndrome de Sjögren. As alterações na gengiva de pacientes com a Síndrome de Sjögren serão comparadas as alterações presentes na gengiva de pacientes não-portadores da Síndrome. Dessa forma, no futuro, poderemos prevenir e melhor tratar a gengiva de pacientes com a Síndrome de Sjögren.

PROCEDIMENTOS: Pacientes com Sjögren em espaço reservado dentro do próprio Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), responderão o questionário socioeconômico e terão evidenciados com uso de um corante facilmente removível a quantidade de placa bacteriana dos dentes. Já os pacientes sem a Síndrome de Sjögren responderão o questionário e terão evidenciada a quantidade de placa bacteriana dentro do ambulatório da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

Posteriormente todos os pacientes com ou sem Sjögren, serão atendidos na FOUSP em uma única consulta previamente agendada para os seguintes procedimentos esclarecidos abaixo.

Vocês deverão estar de jejum de 2 horas para coleta de saliva. Para esta coleta você deverá bochechar água e cuspir. A partir daí você ficará cuspidando em um potinho por 5 minutos.

Faremos a limpeza da placa bacteriana visível em seus dentes com uso de um aparelho que vibra e solta água, ele é próprio para limpeza dos dentes e se chama ultrassom. Este procedimento é simples e rápido. Caso houver sensibilidade relatada pelo paciente durante este procedimento, o dentista poderá anestesia-lo.

Em seguida, serão feitas medidas das suas gengivas com uso uma sonda de metal. Essa sonda vai ser delicadamente colocada entre o dente e a gengiva sem muita força, de maneira a não causar dor.

Coletaremos amostras do fluido gengival, que é um líquido produzido entre a gengiva e o dente. Faremos essas coletas colocando um papel absorvente bem fino entre alguns dentes e a gengiva. Este procedimento também não causará nenhum tipo de dor.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Tanto a limpeza usando o ultrassom quanto o exame periodontal com o uso da sonda metálica são procedimento simples e fundamentais na detecção da doença na gengiva. Durante estes procedimentos básicos do tratamento periodontal rotineiro, leves desconfortos poderão ser sentidos. O risco é mínimo e inerente a todo o tratamento periodontal convencional.

Caso você apresente a doença na gengiva, você será tratado por membros da nossa equipe em uma segunda consulta pré-agendada dentro da FOUSP.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar.

Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico e da pesquisa serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Disciplina da Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

A participação no estudo acarretará ao participante apenas o eventual custo de transporte até o centro clínico da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo sendo compensado pelo possível tratamento que venha a ser realizado e por cooperar para o melhor entendimento da condição sistêmica do Sjögren que irá se refletir em benefício a toda a comunidade.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA

PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e mudar minha decisão se assim o desejar.

Em caso de dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Av. Professor Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária – São Paulo, SP.

Telefone (11) 3091-7960 ou pelo email cepfo@usp.br

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – São Paulo, SP

Telefone (11) 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou pelo email: cappesq@hcnet.usp.br

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
------	----------------------------	------

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

Nome	Assinatura da Testemunha	Data
------	--------------------------	------

Assinatura do Pesquisador Responsável:

APÊNDICE B - Anamnese

Nome:

Idade:

Data:

1. Têm alguma alergia?
2. Já teve hemorragia?
3. Alguma doença cardíaca?
4. Faz uso de marcapasso?
5. Têm desmaios ou tonturas com frequência?
6. Já recebeu anestesia de dentista? Detalhe
7. Têm ou já teve câncer?
8. Passou por Radioterapia ou quimioterapia?
9. Está grávida?
10. É lactante?
11. Faz uso de anticoncepcional?
12. Você fuma?
13. Têm diabetes?
14. Têm osteoporose?
15. O motivo que perdeu os dentes?
16. Foram quebrando os dentes ou ficaram moles?
17. Faz uso de antibiótico?
18. Medicamentos em uso:
19. Tempo de diagnóstico do Sjögren:

20. Faz uso de saliva artificial?

21. Quantas vezes escova os dentes ao dia?

22. Quantas vezes ao dia usa fio dental para higienizar os dentes?

23. Faz uso de algum enxaguatório bucal?

24. Quando foi sua última ida ao dentista?

APÊNDICE C – Questionário socioeconômico (De acordo com critério de classificação econômica Brasil – ABEP)

1. NOME COMPLETO DO PACIENTE

2. IDADE

3. GÊNERO

MASCULINO	FEMININO
-----------	----------

4. COR

AMARELO	BRANCO	INDÍGENA	NEGRO	PARDO
---------	--------	----------	-------	-------

5. POSSE DE ITENS

	QUANTIDADE DE ITENS				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores					
Radio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada mensalista					
Maquina de lavar					
Videocassete e/ou DVD					
Geladeira					
Freezer(independente ou parte da geladeira duplex)					

6. GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA

NOMENCLATURA ATUAL	
ANALFABETO/FUNDAMENTAL 1 INCOMPLETO	
FUNDAMENTAL 1 COMPLETO/FUNDAMENTAL 2 INCOMPLETO	
FUNDAMENTAL 2 COMPLETO/MÉDIO INCOMPLETO	
MÉDIO COMPLETO/SUPERIOR INCOMPLETO	
SUPERIOR COMPLETO	

7. CÁLCULO DO SISTEMA DE PONTOS

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto / Até 3ª. Série Fundamental	0
Primário completo / Ginásial incompleto	Até 4ª. Série Fundamental	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo / Superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

APÊNDICE D – Fichas para cálculo da atividade sistêmica da síndrome de sjögren

SINAIS E SINTOMAS PARA CÁLCULO DE ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Aumento de glândulas salivares					Glândula: Tamanho à palpação: cm
Sintomas Constitucionais					
Febre					T=°C (sem causas infecciosas)
Perda ponderal					% de perda= / Δt= meses
Linfadenos e Visceromegalias					
Adenomegalias					Cadeias acometidas: Tamanho à palpação: cm
Músculo-Esquelético					
Artrites (edema)					Vide esquema das articulações
Artralgias					Vide esquema das articulações
Rigidez matinal ≥ 30 min					
Fraqueza muscular					Grau: / CPK*: / /
Cutâneo					
Vasculite					
Outros					
SINAIS E SINTOMAS PARA CÁLCULO DE ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Respiratório					
Tosse (≥ 4 semanas)					 (excluídas causas infecciosas)

Dispnéia					Esforços: ()Grandes ()Médios ()Pequenos ()Repouso ()Decúbito Tempo:
RX tórax*//					
TC tórax cortes finos*//					
Prova função pulmonar*//					
Outros					
Renal					
Acidose tubular renal					
Proteinúria*//					
Hematúria*//					
Cilindrúria*//					
pH / bicarbonato (gasometria venosa)					
↓ da função renal*//					U e Cr*: mg/dL
Sistema Nervoso					
Parestesias					
Paresias					
ENMG*//					
TC ou RNM de crânio*//					
Vasculite de SNC					
Acometimento de par craniano					
Neurite óptica					
Esclerose múltipla símile					
Mielite transversa					
Neuropatia periférica					
Outros					
Hematológico					
Anemia*//					Hb*: g/dL
Leucopenia*//					Leucócitos*:/mm3
Linfopenia*//					Linfócitos*:/mm3

Plaquetopenia*//					Plaquetas*:/mm3
Linfoma					
Outros					
SINAIS E SINTOMAS PARA CÁLCULO DE ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Tratamentos					
Prednisona					Dose atual: mg/dia Uso há: anos () / meses ()
Pulso de corticóide					
Cloroquina					
Methotrexate					Dose atual: mg/semana Uso há: anos () / meses ()
Leflunomide					Dose atual: mg/dia Uso há: anos () / meses ()
Azatioprina					Dose atual: mg/dia Uso há: anos () / meses ()
Micofenolato mofetil					Dose atual: mg/dia Uso há: anos () / meses ()
Clorambucil					Dose atual: mg/dia Uso há: anos () / meses ()
Ciclofosfamida					Dose atual: mg/dia g-EV/mês Uso há: anos () / meses ()
Antidepressivos					
Outros:					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
Outros					
Menopausa					
Terapia de reposição hormonal					
Tabagismo					N cigarros/ dia: Tempo: anos Parou há: anos
Etilismo					
Outros:					
.....					

(*) DADOS OBTIDOS A PARTIR DA REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS
MÉDICOS.

ESQUEMA DAS ARTICULAÇÕES

No. articulações

dolorosas:

No. articulações

edemaciadas:

CÁLCULO ESSDAI	
Domínio	Peso
Constitucional	3
Linfadenopatia	4
Glandular	2
Articular	2
Cutâneo	3
Respiratório	5
Renal	5
Muscular	6
Sistema nervoso periférico	5
Sistema nervoso central	5
Hematológico	2
Biológico	1
Valor Total	

APÊNDICE E - ESSPRI

ESSPRI - EULAR SJOGREN SYNDROME PATIENT REPORTED INDEX

1) Quanto severa tem sido a sua secura durante as duas últimas semanas?

Sem secura	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máxima secura imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) Quanto severa tem sido a sua fadiga durante as duas últimas semanas?

Sem fadiga	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máxima fadiga imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) Quanto severa tem sido a sua dor (dores articulares ou musculares em seus braços ou pernas) durante as duas últimas semanas?

Sem dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máxima dor imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Média de 3 escalas numéricas 0 – 10:

- Secura
- Fadiga
- Dor em membros

De preferência de autopreenchimento, se o paciente conseguir

ANEXO A – Parecer da aprovação do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME DE SJÖGREN COM OS PARÂMETROS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DA DOENÇA PERIODONTAL

Pesquisador: Marinella Holzhausen Caldeira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31643114.9.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 864.403

Data da Relatoria: 09/11/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda feita ao projeto, já aprovado, de uma pesquisa clínica e laboratorial com pacientes portadores ou não da Síndrome de Sjögren, selecionados na Clínica de Atendimento a Pacientes com Síndrome de Sjögren da Disciplina de

Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e das Clínicas das disciplinas de clínica integrada, urgência e estomatologia da Faculdade de Odontologia da USP.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da emenda foi, segundo os autores, a inclusão da instituição co-participante HC/FMUSP ao projeto. Entretanto, desde a primeira versão, de 27 de maio, essa inclusão já havia sido registrada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios bem mensurados e esclarecidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente emenda inclui a participação de uma Instituição Co-participante.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 864.403

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não tendo sido identificada outra alteração na emenda, sugere-se a aprovação da mesma.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 10 de Novembro de 2014

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br