

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

MESTRADO EM ODONTOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DA ARTRITE
REUMATÓIDE E SUA ATIVIDADE COM A PRESENÇA DE
SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDÁRIA**

HUGO FRANKLIN LIMA DE OLIVEIRA

Recife – PE

2011

HUGO FRANKLIN LIMA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DA ARTRITE
REUMATÓIDE E SUA ATIVIDADE COM A PRESENÇA DE
SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDÁRIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Odontologia com área de concentração em Clínica Integrada.

Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

(Orientador)

Recife – PE

2011

Oliveira, Hugo Franklin Lima de

Avaliação da associação entre marcadores da artrite reumatóide e sua atividade com a presença de síndrome de Sjögren secundária / Hugo Franklin Lima de Oliveira. – Recife: O Autor, 2011.

45 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Odontologia, 2011.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Síndrome de Sjögren. 2. Artrite reumatóide.
3. Xerostomia. 4. Fator reumatóide. 5. Anti-CCP. I. Gueiros, Luiz Alcino Monteiro. II. Título.

617.63

CDD (20.ed.)

UFPE

CCS2011-200

Ata da 110ª Defesa de Dissertação do Curso de Mestrado em Odontologia com área de Concentração em Clínica Integrada do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 20 de maio de 2011.

Às 9:00(nove horas) do dia 20(vinte) do mês de maio do ano de dois mil e onze, reuniram-se no auditório do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, os membros da Banca Examinadora, composta pelos professores: Profa. Dra. ALESSANDRA DE ALBUQUERQUE TAVARES CARVALHO , atuando como presidente, Profa. Dra. ANGELA LUZIA BRANCO PINTO DUARTE, atuando como primeiro examinador. Prof. Dr. DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ , atuando como segundo examinador, para julgar o trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE MARCADORES DA ARTRITE REUMATÓIDE E SUA ATIVIDADE COM A PRESENÇA DE SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDÁRIA”**, do CD. **HUGO FRANKLIN LIMA DE OLIVEIRA**, candidato ao Grau de Mestre em Odontologia, na Área de Concentração em CLINICA INTEGRADA, sob orientação do Prof. Dr. **LUIZ ALCINO MONTEIRO GUEIROS**. Dando início aos trabalhos Profa.Dra. **ALESSANDRA DE ALBUQUERQUE TAVARES CARVALHO**, Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia abriu os trabalhos convidando os senhores membros para compor a Banca Examinadora, foram entregues aos presentes cópias das Normas do Curso de Mestrado em Odontologia, que trata dos critérios de avaliação para julgamento da Dissertação de Mestrado. A presidente da mesa após tomar posse conferiu os membros, seguindo convidou o candidato para expor sobre o aludido tema, tendo sido concedido trinta minutos. O candidato expôs o trabalho e em seguida colocou-se à disposição dos Examinadores para arguição. Após o término da arguição os examinadores reuniram-se em secreto para deliberações formais. Ao término da discussão, atribuíram ao candidato os seguintes conceitos: Profa. Dra. ANGELA LUZIA BRANCO PINTO DUARTE **(APROVADO)**, Prof. Dr. DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ **(APROVADO)** Profa.Dra ALESSANDRA DE ALBUQUERQUE TAVARES CARVALHO **(APROVADO)**, o candidato recebeu três conceitos **(APROVADO)** é considerado **(APROVADO)**, devendo o mesmo acatar as sugestões da Banca Examinadora, face a aprovação, fica o candidato, apto a receber o Grau de Mestre em Odontologia desde que tenha cumprido as exigências estabelecidas de acordo com o Regimento Interno do Curso, cabendo a Universidade Federal de Pernambuco através de sua Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós Graduação, tomar as providências cabíveis. Nada mais havendo a tratar, A Presidente da Banca Examinadora encerrou a sessão e para constar foi lavrada a presente ata que vai por mim assinada , Oziclere Sena de Araújo e pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo recém formado mestre pela UFPE. **HUGO FRANKLIN LIMA DE OLIVEIRA.**

Oziclere Sena de Araújo

Recife, 20 de maio de 2011.

Profa.Dra. ALESSANDRA DE ALBUQUERQUE TAVARES CARVALHO
Presidente

Profa. Dra. ANGELA LUZIA BRANCO PINTO DUARTE
1º Examinador

Prof. Dr. DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ
2º Examinador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA INTEGRADA

COLEGIADO

Profa. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho

Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas Júnior

Prof. Dr. Anderson Stevens Leônidas Gomes

Prof. Dr. Carlos Menezes Aguiar

Prof. Dr. Cláudio Heliomar Vicente da Silva

Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez

Prof. Dr. Edvaldo Rodrigues de Almeida

Profa. Dra. Flávia Maria de Moraes Ramos Perez

Prof. Dr. Geraldo Bosco Lindoso Couto

Prof. Dr. Jair Carneiro Leão

Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

Profa. Dra. Liriane Baratela Evêncio

Profa. Dra. Lúcia Carneiro de Souza Beatrice

Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Profa. Dra. Renata Cimões Jovino Silveira

SECRETARIA

Oziclere Sena de Araújo

Dedicatória

Dedico esta dissertação a um ser humano que está presente em minha vida há quase oito anos. E ficou mais presente ainda nos últimos quatro anos, quando mudei de cidade e fiquei longe da minha família. Ela me ensinou o que é companheirismo, doação e amor. É minha confidente, escuta todos os meus problemas e desabafos. Também compartilha os momentos de alegria. É uma pessoa ímpar: Fernanda, minha noiva, a minha projeção do presente e do futuro, na qual quero eternizar e ser eternizado. Amo você!

Agradecimentos Especiais

A Deus, por iluminar o meu caminho e me dar forças nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Oliveira e Aparecida, por todo amor e dedicação em minha criação.

As minhas irmãs, Valéria e Vanessa, meus sobrinhos, Beatriz, Ana Júlia e Victor Matheus, meus primos, Bergson, Felipe e Hélder, meus tios e padrinhos, Emanuel e Graça, e todos os meus familiares, por fazerem parte da minha vida e pela grande torcida no meu sucesso.

A todos os meus amigos desde a infância, por proporcionarem momentos de alegria e descontração.

A Prof^a Dr^a Ângela Duarte, chefe do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, pelo apoio fundamental na pesquisa.

Ao meu Orientador Luiz Alcino Monteiro Gueiros, por acreditar neste trabalho, por todos os ensinamentos, pelo comprometimento e pela paciência. É uma pessoa na qual admiro e me espelho como profissional e pessoa.

Agradecimentos

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) que contribuíram na minha formação e transmitiram ensinamentos que tornaram possível a realização deste trabalho.

Aos funcionários da Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), especialmente a Oziclere, por todo apoio prestado.

Aos colegas que trabalharam comigo no ambulatório e laboratório de Estomatologia, especialmente a Thayse e Samantha, pelas longas horas compartilhadas durante a realização das nossas pesquisas.

A todos os colegas do Mestrado, Bruno Gama, Edivânia do Vale, Elizabeth Galamba, Erika Von Söhsten, José Anderson Matos, Keila Lucena, Ludmila Galindo, Marcelo Amaral, Paulo Correia, Raquel Balaban, Roberta Natalie, Randerson Cardoso e Tayguara Cavalcanti, pela excelente convivência tanto em sala de aula como em confraternizações e diversas outras ocasiões.

A Ritinha, por todo comprometimento e suporte no ambulatório de Estomatologia.

Aos pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco e do ambulatório de Estomatologia da UFPE, que tornaram possível o desenvolvimento da pesquisa.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o sucesso deste trabalho.

*“Ele não sabia que era impossível.
Foi lá e fez.”*

Jean Cocteau

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação do anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), fator reumatóide (FR), proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) em relação ao grupo artrite reumatóide com síndrome de Sjögren secundária (AR com síndrome), grupo artrite reumatóide sem síndrome de Sjögren secundária (AR sem síndrome) e grupo controle. **23**

Tabela 2: Avaliação do *disease activity score* (DAS28), número de articulações dolorosas e edemaciadas em relação ao grupo artrite reumatóide com síndrome de Sjögren secundária (AR com síndrome) e o grupo artrite reumatóide sem síndrome de Sjögren secundária (AR sem síndrome). **24**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anti-CCP	Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado Cíclico
AR	Artrite Reumatóide
DAS28	Escore de Atividade da Doença
FR	Fator Reumatóide
FSR	Fluxo Salivar em Repouso
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
PCR	Proteína C Reativa
SS	Síndrome de Sjögren
SSp	Síndrome de Sjögren primária
SSs	Síndrome de Sjögren secundária
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

RESUMO

Objetivo: O propósito deste estudo foi avaliar o significado clínico de marcadores de atividade da artrite reumatóide (AR) em pacientes com Síndrome de Sjögren secundária (SSs).

Materiais e Métodos: O estudo incluiu 118 pacientes distribuídos em 3 grupos: artrite reumatóide (46), AR com SSs (20) e controles saudáveis (52). Foram comparadas características clínicas e laboratoriais incluindo xerostomia, xeroftalmia, fluxo salivar em repouso (FSR), teste de Schirmer, número de articulações dolorosas e edemaciadas, escore de atividade da doença (DAS28) e dosagem de anti-CCP, Fator Reumatóide (FR), proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), além da análise histopatológica de glândulas salivares menores,

Resultados: A dosagem anti-CCP foi detectada em 90% (18/20) dos pacientes com SSs à AR, 84,7% (39/46) dos pacientes com AR sem SSs e 1,9% (1/52) pacientes do grupo controle ($p=0,181$). O FR foi detectado em 75% (15/20) dos pacientes com SSs à AR, 63% (29/46) dos pacientes com AR sem SSs e em nenhum paciente do grupo controle ($p=0,235$). A média do número de articulações dolorosas em pacientes com SSs à AR foi de 3,53 e nos pacientes com AR sem SSs foi de 7,53 ($p=0,054$).

Conclusões: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos AR em relação aos exames anti-CCP e FR. O número de articulações dolorosas nos pacientes com AR sem SSs foi maior do que nos pacientes com SSs à AR.

Palavras-chave: síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, xerostomia, fator reumatoide, anti-CCP.

ABSTRACT

Objectives The purpose of this study was to evaluate the clinical significance of markers of active rheumatoid arthritis (RA) in secondary Sjögrens syndrome (sSS) Rheumatoid Arthritis (RA).

Materials and Methods: The study included 118 patients divided in three groups: rheumatoid arthritis (46), RA with sSS (20) and healthy controls (52). We compared clinical and serological characteristics including dry mouth, dry eye, salivary flow at rest (SFR), Schirmer test, number of swollen and tender joints, disease activity score (DAS28) and dosage of anti-CCP, rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and histopathological analysis of minor salivary glands.

Results: Anti-CCP were detected in 90% (18/20) RA patients with sSS, 84.7% (39/46) RA patients without sSS and 1.9% (1/52) control group patients ($p=0.181$). RF were detected in 75% (15/20) RA patients with sSS, 63% (29/46) RA patients without sSS and no patients in the control group ($p=0.235$). The mean of tender joints in RA patients with sSS was 3.53 and in RA patients without sSS was 7.53 ($p=0.054$).

Conclusions: There was no statistically significant difference between groups with RA in relation to dosage anti-CCP and RF. The number of tender joints in RA patients without sSS were higher than in RA patients with sSS.

Keywords: Sjogren's Syndrome, arthritis rheumatoid, xerostomia, rheumatoid factor, anti-CCP.

SUMÁRIO

ARTIGO	14
INTRODUÇÃO	15
METODOLOGIA	17
RESULTADOS	21
DISCUSSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
APÊNDICES	32
ANEXOS	39

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DA ARTRITE
REUMATÓIDE E SUA ATIVIDADE COM A PRESENÇA DE
SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDÁRIA**

Hugo Franklin Lima de Oliveira¹

Luiz Alcino Monteiro Gueiros²

¹Mestrando em Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

²Professor Dr, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço para correspondência:

Luiz Alcino Gueiros

Av. Professor Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife – PE/Brazil

CEP: 50670-90. Fone/Fax: +55 81 2126-8816

URL – www.ufpe.br/ppgodonto

e-mail – lagueiros@gmail.com

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, de etiologia desconhecida, caracterizada por acometimento poliarticular progressivo e geralmente simétrico. Ocorre em cerca de 1 a 3% da população adulta mundial, principalmente em mulheres (razão mulher: homem 2,5:1) e possui pico de incidência entre os 35 e 45 anos de idade (1–3). A progressão da doença acarreta diminuição da capacidade de realização das atividades diárias e profissionais, diminuindo assim a qualidade de vida do indivíduo (4, 5). Estima-se que a sobrevida dos pacientes com AR é 20% menor do que a população em geral e diretamente relacionada a gravidade da doença (6). Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato são fundamentais para controlar a atividade da doença, e prevenir incapacidade funcional e lesões articulares irreversíveis (7).

Além do acometimento poliarticular, a AR pode envolver diversos outros órgãos e tecidos. Destacam-se as clássicas manifestações extra-articulares secundárias ao seu processo imunopatológico, como por exemplo, os nódulos reumatoides, manifestações hematológicas, síndrome de Felty, acometimento pulmonar, envolvimento neurológico, renal, cardíaco, muscular, anormalidades hepáticas, amiloidose, e vasculite reumatóide (8). Além disso, o envolvimento de glândulas exócrinas, principalmente as salivares e lacrimais em pacientes portadores de AR é bastante conhecido. Alguns destes indivíduos são portadores de Síndrome de Sjögren secundária (SSs) (9, 10).

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica de natureza autoimune caracterizada pela infiltração linfocitária focal progressiva de glândulas salivares e lacrimais e consequente diminuição de suas secreções (11). Duas formas clínicas são classicamente descritas, as formas primária e secundária.

A Síndrome de Sjögren primária (SSp) caracteriza-se pela reação autoimune às glândulas salivares e lacrimais na ausência de outra doença autoimune, enquanto que a forma secundária (SSs) é diagnosticada na presença de colagenose, principalmente artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e esclerodermia. A prevalência de SSs varia de 9 a 19% no LES e 4 a 31% na AR (12).

Os diagnósticos de AR e SS são baseados na associação de sintomas, sinais clínicos e achados laboratoriais, uma vez que não existem exames específicos para diagnosticá-las. Dos exames laboratoriais, o fator reumatoide (FR) tem sido utilizado como marcador da AR há mais de meio século, e ainda é o mais comumente solicitado. Contudo, tem sido bem documentado que fases iniciais da AR apresentam positividade para o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) mesmo quando o FR apresenta-se negativo, muito embora resultados semelhantes sejam observados em fases mais tardias (13). O anti-CCP possui sensibilidade e especificidade maiores que o FR e se apresenta como um marcador confiável da doença articular erosiva severa (13).

Por outro lado, os auto-anticorpos associados à SSp incluem anti-SSA, anti-SSB e FR. Contudo, altas titulações do FR em pacientes com SSp pode ser um obstáculo na diferenciação entre esta e AR. Ainda, pacientes com SSp possuem baixos valores de anti-CCP (14), de modo que a identificação do anti-CCP pode ser útil no diagnóstico diferencial entre AR, outras doenças reumáticas e SSp. Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos níveis séricos de FR e anti-CCP com achados clínicos e laboratoriais de pacientes com AR associados ou não à SS.

METODOLOGIA

O estudo foi epidemiológico, observacional e transversal. Foram incluídos 118 pacientes de ambos os gêneros com idade acima de 18 anos distribuídos em três grupos: grupo AR - artrite reumatóide (n=46), grupo SS - síndrome de Sjögren secundária a artrite reumatóide (n=20) e grupo C – controle (n=52). Os portadores de artrite reumatóide (grupos AR e SS) foram provenientes do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE). O grupo controle foi composto por indivíduos provenientes do Serviço de Estomatologia da UFPE. Todos os envolvidos na pesquisa consentiram previamente a sua inclusão no estudo por meio de assinatura do TCLE (Apêndice A). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco sob parecer nº 124/09 (Anexo A).

O diagnóstico de AR foi realizado por um reumatologista baseado nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (15) e a SSs foi diagnosticada no serviço de Estomatologia com base nos critérios do Grupo Americano e Europeu de Consenso (16). Os indivíduos do grupo controle não apresentaram sinais de AR nem eram portadores de qualquer outra desordem imunologicamente mediada ou autoimune, após avaliação clínica e laboratorial. Foram excluídos do estudo pacientes portadores de hepatite C, transplantados de medula óssea, irradiados em cabeça e pescoço, com histórico de tumor em glândula salivar e que estavam utilizando drogas xerostomizantes.

Os pesquisadores tiveram acesso aos prontuários dos pacientes elegíveis que se enquadraram nos critérios de inclusão. Os dados relevantes à pesquisa foram transferidos para um questionário específico (Apêndice B). Esses pacientes

foram recrutados, amostras de saliva e sangue foram coletadas, e biópsias de glândulas salivares menores foram realizadas.

Os pacientes selecionados foram avaliados no mesmo dia por um reumatologista, para obtenção dos dados de atividade da AR, e por um cirurgião-dentista, para avaliação do fluxo salivar em repouso, teste de Schirmer e biópsia de glândulas salivares menores.

Sialometria

Foram coletadas amostras de saliva de todos os pacientes e controles para avaliação do fluxo salivar em repouso (FSR) através da obtenção da saliva total não estimulada. Os exames foram realizados no período da manhã, das 09:00 as 12:00 e o paciente foi orientado a não ingerir alimentos, beber ou fumar por um período mínimo de 90 minutos antes da coleta. O paciente foi orientado a deglutir e então expelir em um recipiente plástico toda a saliva produzida durante um período de 15 minutos. O volume total de saliva foi mensurado com auxílio de uma seringa de 5 mL (BD[®], EUA). O FSR foi determinado dividindo-se o valor total por 15, sendo expresso em mililitros por minuto. Valores abaixo de 0,1mL/min foram considerados positivos para hipossalivação e valores acima de 0,1 mL/min foram considerados negativos.

Teste de Schirmer

O teste de Schirmer foi realizado de acordo com metodologia já publicada (16, 17). Os pacientes foram orientados a não utilizar substitutos lacrimais por um período de pelo menos sessenta minutos antes do teste. Tiras padronizadas (Ophthalmos[®], Brasil) foram colocadas por cinco minutos sob a pálpebra inferior de ambos os olhos, sem o uso prévio de colírio anestésico. Após 5 minutos, as tiras

foram retiradas e foi mensurada a área umedecida. Resultados iguais ou inferiores a cinco milímetros foram considerados positivos.

Valores Laboratoriais: Anti-CCP, FR, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)

As amostras de sangue dos pacientes foram coletadas com o auxílio de tubos de coleta à vácuo siliconizado sem anticoagulante de 13x75 mm (BD Vacutainer[®], EUA). Após deixar o sangue coagular em temperatura ambiente por cerca de 30 minutos, os tubos foram centrifugados a 2500 rpm por 15 minutos, e após este período o soro foi coletado por pipetagem e acondicionado em microtubos tipo *eppendorf* identificados e armazenado a -20° Celsius até a quantificação de PCR, FR e anti-CCP. Para determinação da VHS foi coletado sangue em tubo de 2 mL (Vacuette[®]) contendo citrato de sódio e enviado imediatamente para análise. Os valores de referência para a PCR foram considerados positivos quando superiores a 6 mg/L, para o anti-CCP valores acima de 20 U, para o FR valores acima de 20 UI/mL e para VHS valores acima de 15 mm/h para homens abaixo dos 50 anos, acima de 20 mm/h para homens acima dos 50 anos, 30 mm/h para homens acima dos 85 anos, 20 mm/h para mulheres abaixo dos 50 anos, 30 mm/h para mulheres acima dos 50 anos e 42 mm/h para mulheres acima dos 85 anos.

Biópsia de Glândulas Salivares Menores

A biópsia de glândulas salivares menores foi sugerida a todos os pacientes e obrigatoriamente realizada nos portadores de AR nos quais o diagnóstico de SSs não foi estabelecido ou descartado após a avaliação dos parâmetros clínicos. Este procedimento consistiu numa pequena incisão de 1,5 a 2,0 cm na mucosa labial inferior lateralmente à linha média, onde foram coletadas de 4 a 7 glândulas

salivares menores. O espécime cirúrgico foi fixado em formol a 10% e encaminhado para processamento. A análise histopatológica foi realizada por um patologista oral, onde os casos em que o número de linfócitos próximo a um ácino mucoso aparentemente normal acima de 50 foram considerados sugestivos para SSs.

Análise estatística

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais e as medidas estatísticas: média, mediana e desvio padrão (técnicas de estatística descritiva) e foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher quando as condições para utilização do Qui-quadrado não foram verificadas, Kruskal-Wallis com comparações do referido teste (18), Mann-Whitney e t-Student com variâncias iguais (18, 19). Ressalta-se que a verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene e a justificativa para utilização dos testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney foi devido à elevada variabilidade expressa através do desvio padrão. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. O software utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 15.

RESULTADOS

Sexo e idade

Foram incluídos no estudo 118 pacientes, 11 homens e 107 mulheres, divididos em 3 grupos, com idade variando de 19 a 86 e média de 48,1 anos. A idade dos pacientes do grupo AR variou de 19 a 77 com média de 50,4 anos; no grupo SS a variação foi de 39 a 77 com média de 57,7 anos e no grupo C foi de 19 a 86 com média de 42,3 anos.

Sinais e Sintomas orais

Dezenove pacientes (41,3%) do grupo AR e 16 (80%) do grupo SS relataram xerostomia ($p=0,004$). A média de FSR foi 0,38 mL/min no grupo AR, 0,07 mL/min no grupo SS e 0,33 mL/min no grupo C, sendo significativamente mais baixa ($p<0,001$) no grupo SS em relação aos demais. Ainda, quando o FSR foi considerado como critério para o diagnóstico da SSs, o grupo SS apresentou um número maior de casos positivos para hipossalivação ($FSR<0,1\text{mL/min}$) ($n=16$; 84,2%) que os grupo AR ($n=8$; 17,4%) e C ($n=9$; 17,3%) ($p<0,001$).

Foram biopsiados 40 pacientes portadores de artrite reumatóide distribuídos nos grupos AR ($n=22$) e SS ($n=18$). A análise histopatológica revelou que 18,2% ($n=4$) dos pacientes do grupo AR e 38,9% ($n=7$) dos pacientes do grupo SS apresentavam infiltrado inflamatório glandular compatível com SSs ($p=0,173$).

Sinais e Sintomas Oculares

Dezoito pacientes (39,1%) do grupo AR relataram xeroftalmia, enquanto que a maior parte do grupo SS ($n=18$, 90%) tinham esta queixa ($p<0,001$). Ao serem avaliados pelo teste de Schirmer, 17 pacientes (39,5%) do grupo AR, 19 pacientes

do grupo SS (95%) e 21 pacientes (40,4%) do grupo C apresentaram resultados positivos, sendo o grupo SS estatisticamente distinto dos demais ($p<0,001$).

Valores Laboratoriais: Anti-CCP, FR, PCR e VHS

Os valores de sensibilidade e especificidade do anti-CCP em relação ao diagnóstico de artrite reumatóide foram de 86% (57/66) e 98% (51/52) respectivamente. Houve uma maior titulação média de anti-CCP no grupo AR (192,2 UI/mL) que nos grupos SS (156,7 UI/mL) e C (10,65 UI/mL) ($p<0,001$). Contudo, quando os pacientes dos grupos AR e SS foram comparados não se observou diferença estatisticamente significativa ($p=0,535$) (Tabela 1). Ainda, os valores de sensibilidade e especificidade do FR em relação ao diagnóstico de artrite reumatóide foram de 66% (44/66) e 100% (52/52) respectivamente. Ao contrário do anti-CCP, a média da titulação do FR foi maior no grupo SS (221,06 UI/mL), que nos grupos AR (128,99 UI/mL) e C (todos os casos foram menores do que 20 UI/mL) ($p<0,001$). Contudo, não ocorreu diferença estatisticamente significativa quando os pacientes dos grupos AR e SS foram avaliados isoladamente ($p=0,235$) (Tabela 1). Por fim, a média dos valores da PCR se mostrou significativa quando comparados os 3 grupos ($p<0,001$) mas perdeu a significância quando os grupos AR e SS foram isoladamente analisados ($p=0,451$). A VHS não demonstrou diferença significativa entre os grupos com 80% (16/20) de positividade em pacientes do grupo SS e 89% (41/46) no grupo AR ($p=0,437$).

Tabela 1 – Avaliação do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), fator reumatóide (FR), proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) em relação ao grupo artrite reumatóide com síndrome de Sjögren secundária (AR com síndrome), grupo artrite reumatóide sem síndrome de Sjögren secundária (AR sem síndrome) e grupo controle.

Variável	Estatísticas	AR com síndrome		Grupo AR sem síndrome		Controle		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	
• Anti-CCP								
Positivo		18	90,0	39	84,8	1	1,9	p ⁽¹⁾ < 0,001* _f
Negativo		2	10,0	7	15,2	51	98,1	p ⁽²⁾ = 0,712 _f
	Média	156,70	^(A)	192,92	^(A)	10,65	^(B)	
	Mediana	205,75		251,69		4,27		p ⁽³⁾ < 0,001* _f
	Desvio padrão	104,51		95,57		33,49		p ⁽⁴⁾ = 0,535 _f
	Mínimo	7,15		4,98		1,60		
	Máximo	254,02		254,18		241,35		
TOTAL		20	100,0	46	100,0	52	100,0	
• FR								
Positivo		15	75,0	29	63,0	0	0	p ⁽¹⁾ < 0,001* _f
Negativo		5	25,0	17	37,0	52	100,0	p ⁽²⁾ = 0,344 _f
	Média	221,06	^(A)	128,99	^(A)	20,00	^(B)	
	Mediana	71,30		38,80		20,00		p ⁽³⁾ < 0,001* _f
	Desvio padrão	294,24		211,55		0,00		p ⁽⁴⁾ = 0,235 _f
	Mínimo	20		20		20		
	Máximo	1010		1210		20		
TOTAL		20	100,0	46	100,0	52	100,0	
• PCR								
Positivo		9	45,0	27	58,7	3	5,8	p ⁽¹⁾ < 0,001* _f
Negativo		11	55,0	19	41,3	49	94,2	p ⁽²⁾ = 0,304 _f
	Média	8,73	^(A)	10,83	^(A)	3,04	^(B)	
	Mediana	4,90		8,30		2,68		p ⁽³⁾ < 0,001* _f
	Desvio padrão	8,29		9,97		2,04		p ⁽⁴⁾ = 0,451 _t
	Mínimo	1,22		1,16		1,00		
	Máximo	34,30		46,40		12,80		
TOTAL		20	100,0	46	100,0	52	100,0	
• VHS								
Positivo		16	80,0	41	89,1	-	-	p ⁽²⁾ < 0,437
Negativo		4	20,0	5	10,9	-	-	
	Média	40,30	^(A)	36,85	^(A)	-		
	Mediana	33,50		31,00		-		
	Desvio padrão	26,55		23,89		-		p ⁽⁴⁾ = 0,670
	Mínimo	9		9		-		
	Máximo	107		115		-		
TOTAL		20	100,0	46	100,0	-	-	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(†): Valor de p excluindo o grupo controle.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Através do teste de Kruskal-Wallis com comparações do referido teste.

(4): Através do teste de Mann-Whitney.

Obs.: Se todas as letras entre parênteses são distintas, comprova-se diferença significativa entre os grupos correspondentes.

Atividade da Doença e Comprometimento Articular

A avaliação de atividade de doença foi realizada apenas nos pacientes portadores de AR (grupos SS e AR). A média do DAS28 (*Disease Activity Score*) foi maior no grupo AR (4,74) que no grupo SS (4,14) mas não alcançou significância estatística ($p=0,131$). A média do número de articulações dolorosas foi maior no grupo AR que no grupo SS, semelhantemente ao número de articulações edemaciadas, muito embora não se obteve diferenças estatisticamente significante ($p=0,054$ e $p=0,077$, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação do *disease activity score* (DAS28), número de articulações dolorosas e edemaciadas em relação ao grupo artrite reumatóide com síndrome de Sjögren secundária (AR com síndrome) e o grupo artrite reumatóide sem síndrome de Sjögren secundária (AR sem síndrome).

Variável	Estatísticas	Grupo		Grupo Total	Valor de p
		AR com síndrome	AR sem síndrome		
• DAS-28	Média	4,14	4,74	4,56	$p^{(2)} = 0,131$
	Mediana	4,42	4,78	4,70	
	Desvio padrão	1,54	1,37	1,44	
	Mínimo	1,61	2,25	1,61	
	Máximo	7,58	7,79	7,79	
• Número de Articulações Dolorosas	Média	3,53	7,58	6,34	$p^{(1)} = 0,054$
	Mediana	2,00	5,00	3,50	
	Desvio padrão	4,40	8,04	7,33	
	Mínimo	0	0	0	
	Máximo	17	28	28	
• Número de Articulações Edemaciadas	Média	2,42	3,05	2,85	$p^{(1)} = 0,077$
	Mediana	0,00	2,00	1,00	
	Desvio padrão	4,41	3,30	3,65	
	Mínimo	0	0	0	
	Máximo	16	13	16	

(1): Através do teste de Mann-Whitney.

(2): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

DISCUSSÃO

O presente artigo avaliou a correlação entre marcadores de AR e de sua atividade e o diagnóstico de SSs. Também foram analisadas a presença de sintomas orais e oculares e a prevalência de diminuição de fluxo salivar e lacrimal em pacientes com AR e controles saudáveis. O principal achado deste estudo foi que pacientes com AR e sabidamente sem SSs possuem frequência semelhante de sinais e sintomas orais e oculares aos controles saudáveis. Os níveis sorológicos de FR e anti-CCP se mostraram discriminatórios da presença de AR mas não de SSs. Ainda, pacientes com AR sem SSs parecem ter maior atividade de doença articular, demonstrado pelo número de articulações dolorosas, edemaciadas e DAS28.

A SS é uma condição pouco estudada e usualmente subdiagnosticada e subtratada. Desta condição, a SSs é ainda menos avaliada de modo sistemático, sendo necessária uma melhor compreensão da sua relação com os critérios comumente utilizados no manejo da AR. Barcelos et al. (14) analisaram a prevalência e a significância clínica da dosagem anti-CCP e do FR em indivíduos com SS primária comparando com pacientes com AR, observaram que apenas 64,5% dos pacientes com AR e 6,9% dos pacientes com SSp foram positivos ao anti-CCP respectivamente. Quando analisaram os pacientes de AR com SSs a sensibilidade do anti-CCP subiu para 80%, sendo esta 58,1% nos pacientes sem SSs. No presente estudo, a sensibilidade em relação ao anti-CCP nos pacientes com AR foi alta (86%), sendo 90% e 84,8% nos grupos com e sem SS, respectivamente, mostrando assim, a tendência do anti-CCP ser um método mais sensível em pacientes com SSs à AR. Contudo, estes valores não parecem ser discriminatórios da doença secundária. De todo modo, a sensibilidade do anti-CCP na SSp varia de 3 a 7,5% mas mostra-se aumentada nos pacientes com SSs a AR

(20,21), de modo que este marcador parece indicar presença ou risco de doença articular em pacientes com SS.

Comparando a prevalência do anti-CCP entre pacientes com SSs à AR não erosiva, SSp com manifestações articulares e SSp sem manifestações articulares, Iwamoto et al. (22) observaram uma correlação entre anti-CCP e doença articular. Contudo, possivelmente este marcador não se correlaciona com a atividade desta doença, uma vez que no presente estudo os marcadores de atividade de AR (DAS28 e número de articulações dolorosas e edemaciadas) foram maiores no grupo de AR sem SSs.

O FR pode apresentar resultados semelhantes entre portadores de SSp e AR (14). No entanto, pacientes com SSs a AR possuem valores de FR mais elevados que indivíduos com SSp e doença articular e possivelmente um aumento da idade média, tempo de doença e parâmetros inflamatórios (VHS, PCR) dos pacientes com SSs a AR justificam esta diferença (14). No presente estudo, o FR foi positivo em um número maior de pacientes com SSs à AR quando comparados aos pacientes sem a doença secundária ($p=0,344$). Do mesmo modo, a titulação deste marcador foi maior neste grupo (221,06 UI/mL vs 128,99 UI/mL, $p=0,235$), apesar da titulação média de anti-CCP ter sido paradoxalmente menor neste grupo. Assim, o anti-CCP parece capaz de apontar doença articular em maior atividade enquanto que o FR associa-se mais frequentemente com a presença de SSs.

Algumas linhas de evidência apontam uma maior prevalência de sinais e sintomas orais e oculares em pacientes portadores de artrite reumatóide. A prevalência de sintomas secos neste grupo de pacientes varia de 11 a 65%, enquanto que a prevalência de fluxo lacrimal e salivar reduzido variam de 21 a 70,7% e 12 a 40%, respectivamente (23). Os achados do presente estudo sugerem

uma maior prevalência de sintomas oculares e orais em pacientes com artrite reumatóide. Contudo, valores reduzidos de teste de Schirmer foram semelhantemente observados em pacientes com artrite reumatóide sem SSs (grupo AR) e controles saudáveis (grupo C), e apenas os pacientes com artrite reumatóide com SSs (grupo SS) mostraram resultados diminuídos em quase a totalidade ($p < 0,0005$). Igualmente, a sialometria mostrou-se diminuída no grupo SS e foi capaz de diferenciar do grupo AR.

A biópsia de glândulas salivares menores, considerada um critério importante ao diagnóstico da SS, não apresentou resultados relevantes. Contudo, apesar da falta de evidências pensamos que o tratamento imunossupressor seja capaz de alterar o padrão do infiltrado inflamatório glandular, de modo que pacientes em tratamento de longo curso possuem diminuição deste. Bamba et al. avaliaram este tipo de exame como ferramenta de diagnóstico para a SS e concluíram que em pacientes com critério claro para a SS a biópsia pode ser descartada, principalmente pacientes em terapia imunossupressora (24). Nas amostras avaliadas do presente estudo observou-se um número relevante de casos com fibrose e destruição glandular sem presença de infiltrado inflamatório significativo, sugerindo uma possível sequela causada por este em momentos anteriores à terapia imunossupressora. Contudo estes aspectos devem ser melhor avaliados em estudos adicionais.

Este estudo não foi capaz de estabelecer uma relação entre os marcadores de diagnóstico e de atividade de AR e a presença de SSs. Estudos transversais são limitados em avaliar relação causal, portanto uma avaliação longitudinal seria mais adequada a tal propósito. Ainda, a avaliação de pacientes em tratamento, como mencionado, pode confundir a análise dos pesquisadores. Por fim, um número maior

de pacientes poderia possibilitar uma avaliação mais adequada das relações avaliadas no estudo.

Os resultados da presente pesquisa mostraram que pacientes com AR e sem SS possuem sinais e sintomas orais e oculares em frequência semelhante à população saudável, sendo presença destes fortes indicadores da SSs. O FR e anti-CCP não se mostraram capazes de auxiliar o diagnóstico da SSs, mas o FR encontra-se mais elevado nestes pacientes. Por fim, pacientes com SSs evoluem com doença articular menos intensa, que pode ser prevista por maiores níveis séricos de anti-CCP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – SENNA ER, DE BARROS AL, SILVA EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594–7.
- 2 – PINTO MRC, MIGUEL RCC, REZENDE GG. Rheumatoid arthritis treatment. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(3):219–23.
- 3 – VENABLES PJW, MAINI RN. Clinical features of rheumatoid arthritis. *In*: Greene JM, editor. UpToDate 161^a ed. Maini RN: UpToDate; 2008.
- 4 – BARENDREGT PJ, VAN DER HEIJDE GL, BREEDVELD FC, MARKUSSE HM. Parasympathetic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with ocular dryness. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55: 612–5.
- 5 – BHADORIA DP, BHADORIA P, SUNDARAM KR, PANDA A, MALAVIYA AN. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *J Indian Med Assoc*. 1989; 87: 134–5.
- 6 – LAURINDO IMM, PINHEIRO GRC, XIMENES AC, et al: Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42: 355.
- 7 – VOOG U, ALSTERGREN P, LEIBUR, et al: Impact of temporomandibular joint pain on activities of daily living in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand* 2003; 61:278.
- 8 – MONTENEGRO R, ROCHA A. Manifestações extra-articulares da artrite reumatóide. *Temas de Reumatologia Clínica* 2009; 10(3): 74–83.

- 9 – COLL J, A RIVES, GRIÑÓ MC, SETOAIN J, J VIVANCOS, BALCELLS A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46(4): 286–9.
- 10 – JONSSON R, MOEN K, VESTRHEIM D, SZODORAY P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2002; 8(3): 130–40.
- 11 – NGUYEN CQ, CHA SR, PECK AB. Sjögren's syndrome (SjS)-like disease of mice: the importance of B lymphocytes and autoantibodies. *Front Biosci* 2007; 12: 1767–89.
- 12 – RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, FONT J. The Overlap of Sjögren's Syndrome with Other Systemic Autoimmune Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 246–55.
- 13 – AMRI M, SFAR I, SKHIRI H, DHAOUADI T, BEL HADJ N, ABDELMOULA L, ZOUARI R, AYED K, GORGI Y. Anti-CCP antibodies, rheumatoid factors and anti-keratin antibodies: clinical value in established rheumatoid arthritis. *Tunis Med* 2011; 89(3): 231–5.
- 14 – BARCELOS F, ABREU I, PATTO JV, TRINDADE H, TEIXEIRA A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in Sjögren's Syndrome. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 608–12.
- 15 – ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–24.

- 16 – VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–58.
- 17 – CHO P, YAP M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci* 1993; 70(2): 152–6
- 18 – CONOVER WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. New York: John Wiley, 1980: 495.
- 19 – ALTMAN DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall, 1991: 611.
- 20 – KAMALI S, POLAT NG, KASAPOGLU E, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol*. 2005; 24(6):673–6.
- 21 – GOTTENBERG JE, MIGNOT S, NICAISE-ROLLAND P, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1):114–7.
- 22 – IWAMOTO N, KAWAKAMI A, TAMAI M, et al. Determination of the subset of Sjogren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 2009; 36(1):113–5.
- 23 – ALIKO A, CIANCAGLINI R, ALUSHI A, TAJAJ A. Sicca symptoms, and lacrimal and salivary flow in Albanian patients with rheumatoid arthritis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(8): 651–6.
- 24 – BAMBA R, SWEISS NJ, LANGERMAN AJ, TAXY JB, BLAIR EA. The minor salivary gland biopsy as a diagnostic tool for Sjögren syndrome. *Laryngoscope* 2009; 119(10): 1922-6.

APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo De Consentimento Livre e Esclarecido – Grupos de Estudo

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “**Avaliação da associação de marcadores da artrite reumatóide e sua atividade com a presença de síndrome de Sjögren Secundária**” que será realizado por Luiz Alcino Monteiro Gueiros, Pesquisador PRODOC do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPE, o qual também recolherá o seu consentimento, realizará um questionário e colherá os dados necessários para a realização da pesquisa. Este trabalho está sob a coordenação do professor Prof. Dr. Jair Carneiro Leão, do Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva da UFPE.

Justificativa e objetivos: Este estudo visa correlacionar a dosagem anti-CCP entre pacientes com Artrite Reumatóide com síndrome de Sjögren secundária e pacientes com Artrite Reumatóide sem síndrome de Sjögren secundária, objetivando um meio diagnóstico laboratorial mais preciso.

Informações: Procedimentos: Será realizado um questionário para obtenção dos relativos ao seu nome, endereço e história clínica da doença. O Sr. (a) passará por um exame clínico da boca para determinar o fluxo salivar em repouso por meio de um exame simples e não invasivo, e em seguida a sua boca será fotografada. Caso haja diminuição significativa da quantidade de saliva ou queixa de boca seca procederemos uma remoção de glândulas salivares menores do lábio inferior por meio de uma pequena cirurgia (biópsia) com o objetivo diagnóstico. O Sr. (a) passará por anestesia local, incisão com lâmina de bisturi, remoção de 5 a 6 glândulas salivares menores e sutura da região. O Sr.(a) receberá informações e orientações pós-operatórias e receberá uma prescrição de analgésicos em caso de desconforto relativos ao procedimento cirúrgico. Serão coletadas duas amostras de saliva, na primeira, o Sr.(a) deverá expelir a toda a saliva por um período de 5 minutos em um recipiente plástico; a segunda coleta da saliva será por meio de bochecho com uma solução açucarada com o objetivo de estimular a produção da saliva e o paciente o Sr. (a) deverá raspar a língua contra as bochechas, para que as células superficiais se destaquem da mucosa da boca, e deverá depositar o conteúdo em um segundo recipiente plástico. Uma amostra de sangue será coletada com um tubo de coleta com agulha estéril. Esta pesquisa não é um ensaio clínico, portanto, não há grupo placebo. Não há métodos alternativos existentes para obtenção da informação desejada nesta pesquisa. Desconfortos, riscos previsíveis e benefícios esperados:

O paciente submetido à pesquisa poderá correr o risco de desconforto leve durante o exame clínico, reações adversas relacionadas ao procedimento de biópsia, tais como: alergia ao anestésico, complicações hemorrágicas, complicações pós-operatórias, riscos de hematomas e desconfortos durante a coleta de sangue, e além da possibilidade de sofrer constrangimentos durante a anamnese ou durante o procedimento de coleta dos dados sócio-demográficos, porém o pesquisador tentará minimizá-los. Os participantes receberão tratamento médico e odontológico especializado para SSs e as condições de saúde serão avaliadas e o Sr. (a) será orientado (a) de acordo com a necessidade de tratamento individual e encaminhado para as devidas clínicas especializadas. Nesta pesquisa não há benefícios diretos aos voluntários participantes.

Forma de acompanhamento e assistência: Os pesquisadores estarão à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais pessoalmente, por fone ou e-mail (modo de contato abaixo).

Garantias: Garantia de esclarecimentos: Os pesquisadores esclarecerão os voluntários quanto a todos os aspectos da pesquisa, antes, durante e após a mesma. Liberdade de recusa à participação ou de retirar o seu consentimento: O Sr. (a) pode escolher não participar de nossa pesquisa, ou desistir da participação, se achar necessário, em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização e sem prejuízo, inclusive do seu atendimento clínico. Sigilo: Seus dados pessoais serão mantidos em sigilo. Ressarcimento e indenização: Não há gastos previstos pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de ressarcimento, com exceção dos indivíduos que serão convocados, que serão ressarcidos pelos gastos referentes ao seu deslocamento. Não há riscos previsíveis pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de indenização. Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para contato com os pesquisadores: Prof. Luiz Alcino Gueiros e Prof. Jair Carneiro Leão, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife-PE, Fones: 81 2126-8817. Email: laqueiros@ufpe.br. / Prof. Jair Carneiro Leão: Av. Prof. Moraes Rêgo nº 1235, Cidade Universitária, 1º andar. Fone: 81 2126-8817 jleao@ufpe.br.

Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos como voluntário de pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do CCS-UFPE.

Eu _____, R.G. _____,
CPF _____, concordo em participar da pesquisa intitulada "Avaliação da relação entre dosagem sérica de fator reumatóide e anti-CCP e a presença de síndrome de Sjögren Secundária".

Nome e Assinatura

Data ____/____/____

APÊNDICE B: Questionário da Pesquisa



QUESTIONÁRIO DA PESQUISA

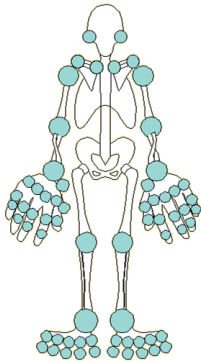
“Avaliação da associação entre marcadores da artrite reumatóide e sua atividade com a presença de síndrome de Sjögren secundária.”

Grupo ☐ Caso ☐ Controle

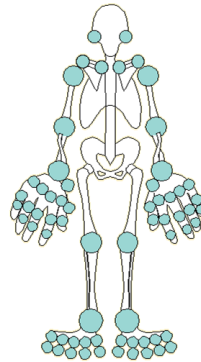
Numero da pesquisa:		Prontuário:	
Nome:		Data:	
Data nascimento:	Idade (anos):		
Endereço:			
CEP:	Telefone:		
Profissão:	Sexo: 1. Fem		2. Masc
Cor: 1.Branca 2.Parda 3.Negra 4. Amarela 5. Indígena			
Tabagismo: 1. sim 2. não			
Duração do tabagismo:		Carga tabágica:	
Renda Familiar:		= salários mínimos	
Data de início dos sintomas:			
Tempo dos sintomas: meses		Tempo de diagnóstico: meses	
Fator Reumatóide: 1. Positivo 2. Negativo			
Manifestações extra-articulares: 1.Sim 2. Não			
Nódulos subcutâneos 1. Sim 2. Não		Olho seco 1. Sim 2. Não	
Uveíte 1. Sim 2. Não		Vasculites 1. Sim 2. Não	
Anemia 1. Sim 2. Não		Fibrose Pulmonar: 1. Sim 2. Não	
Outras: 1.Sim 2.Não Qual?			
EVA paciente:			
Levando em consideração todas as formas como a artrite afeta sua vida, indique como você está se sentindo neste momento:			

Muito bem		Muito mal	
Score:	mm		
Fadiga:			
Com relação ao cansaço, indique como você tem se sentindo nesta última semana:			

Muito bem		Muito mal	
Score:	mm		

Contagem articular

Dolorosas



Edemaciadas

Exames	Resultado	Data
VHS (1h)		
PCR		
Fator reumatóide (método)		
FAN		
Anti-CCP		
Anti-Ro		
Anti-La		

Tratamento			
AINH Droga:	Dose:	Início:	Tempo:
Prednisona	dose	Data de início	Tempo:
Cloroquina	dose	Data de início	Tempo:
Hidroxicloroquina	dose	Data de início	Tempo:
Metotrexate	dose	Data de início	Tempo:
Leflunomida	dose	Data de início	Tempo:
Sulfassalazina	dose	Data de início	Tempo:
Anti-TNF início:	Droga:	Dose:	Tempo:
Vitamina D	dose:	Data de início:	Tempo:
Carbonato de cálcio	dose:	Data de início:	Tempo:
Bifosfonato	dose:	Data de início:	Tempo:
Outros:			

Comorbidades		
HAS	1.Sim	2. Não
Diabetes mellitus	1. Sim	2. Não
Osteopenia	1. Sim	2. Não
Osteoporose	1. Sim	2. Não
Hipotireoidismo	1. Sim	2. Não
Dislipidemia	1. Sim	2. Não
Cardiopatía	1. Sim	2. Não
Depressão	1. Sim	2. Não
Lúpus	1. Sim	2. Não
Síndrome de Sjögren	1. Sim	2. Não
Osteoartrose	1. Sim	2. Não
Outras:		

Medicamentos em uso:

DADOS DA DOENÇA DE BASE (AR)		
1 Rigidez matinal pelo menos 1 hora	1. Sim	2. Não
2 Artrite de 3 ou mais áreas	1. Sim	2. Não
3 Artrite de articulações das mãos	1. Sim	2. Não
4 Artrite simétrica	1. Sim	2. Não
5 Nódulos subcutâneos	1. Sim	2. Não
6 Fator reumatóide positivo	1. Sim	2. Não
7 Alterações radiológicas típicas	1. Sim	2. Não
VASm:	VASp:	HAQ:
DAS 28:	CDAl:	
Exame Oral	Lesão: 1. Sim 2 –Não	Cárie:
Candidose: 1. Sim 2 –Não	Língua despapilada: 1. Sim 2 –Não	
Questionário de xerostomia		
1. Sinto minha boca seca ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
2. Tenho dificuldade em comer alimentos secos ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
3. Acordo a noite para beber água ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
4. Minha boca fica seca durante a alimentação ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
5. Eu molho a boca para facilitar a deglutição ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
6. Eu como balas e chicletes doces para aliviar a secura da boca ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
7. Tenho dificuldade em deglutir algumas comidas ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
8. A pele do meu rosto é ressecada ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
9. Sinto meus olhos secos ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
10. Sinto meus lábios secos ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
11. A parte interna do meu nariz é ressecada ☐ Nunca ☐ Quase nunca ☐ ocasionalmente ☐ quase sempre ☐ sempre		
Sintomas oculares		
Sensação de corpo estranho:	sim ☐ não ☐	
Ardência ou queimação:	sim ☐ não ☐	
Sensação de olho seco:	sim ☐ não ☐	
Fotofobia (problema de claridade):	sim ☐ não ☐	

QUESTIONÁRIO – QUALIDADE DE VIDA – HAQ:

1. Amarrar os sapatos/ abotoar roupas	
2. Lavar cabelos	
3. Levantar-se ereto de cadeira reta	
4. Deitar/ levantar da cama	
5. Cortar um pedaço de carne	
6. Levar à boca copo/ xícara cheio	
7. Abrir um saco de leite comum	
8. Caminhar em lugares planos	
9. Subir 5 degraus	
10. Sentar e levantar do vaso sanitário	
11. Lavar e secar seu corpo após banho	
12. Tomar banho de chuveiro	
13. Levantar objeto de 2,5 kg acima cabeça	
14. Curvar-se ao chão	
15. Ficar em pé em ônibus ou metrô	
16. Abrir potes previamente abertos	
17. Abrir e fechar torneiras	
18. Fazer compras perto de casa	
19. Entrar e sair de um ônibus	
20. Usar vassoura ou rodo	
TOTAL	

Nível de dificuldade:

Sem qualquer = 0

Com alguma = 1

Com muita = 2

Incapacitado = 3

Componentes:

1. Perguntas 1 e 2

5. Perguntas 10, 11 e 12

2. Perguntas 3 e 4

6. Perguntas 13 e 14

3. Perguntas 5, 6 e 7

7. Perguntas 15, 16 e 17

4. Perguntas 8 e 9

8. Perguntas 18, 19 e 20

Anotar os maiores escores dos componentes e realizar uma média aritmética

ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº. 034/2009 - CEP/CCS

Recife, 28 de dezembro de 2009

Registro do SISNEP FR – 257973

CAAE – 0122.0.172.000-09

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 124/09

Título: “**Caracterização e comparação do polimorfismo gênico e perfil de citocinas das respostas Th1 e Th2 na Sjogren secundária à artrite reumatóide**”.

Pesquisador Responsável: Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Senhor(a) Pesquisador(a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 28 de dezembro de 2009.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao

Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Serviço de Estomatologia – CCS/UFPE

ANEXO B: Normas da Revista Journal of Oral Pathology & Medicine

Author Guidelines

Content of Author Guidelines: 1. General, 2. Ethical Guidelines, 3. Manuscript Submission Procedure, 4. Manuscript Types Accepted, 5. Manuscript Format and Structure, 6. After Acceptance

Relevant Documents: Copyright Transfer Agreement

Useful Websites: [Submission Site](#), [Articles published in Journal of Oral Pathology & Medicine](#), [Author Services](#), [Blackwell Publishing's Ethical Guidelines](#), [Guidelines for Figures](#)

The journal to which you are submitting your manuscript employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

1. GENERAL

Journal of Oral Pathology & Medicine publishes manuscripts of high scientific quality representing original clinical, diagnostic or experimental work in oral pathology and oral medicine. Papers advancing the science or practice of these disciplines will be welcomed, especially those which bring new knowledge and observations from the application of techniques within the spheres of light and electron microscopy, tissue and organ culture, immunology, histochemistry, immunocytochemistry and molecular biology. Review papers on topical and relevant subjects will receive a high priority and articles requiring rapid publication because of their significance and timeliness will be included as brief reports not exceeding three printed pages. All submitted manuscripts falling within the overall scope of the Journal will be assessed by suitably qualified reviewers, but manuscripts in an incorrect format will be returned to the author without review.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in *Journal of Oral Pathology & Medicine*. Authors are encouraged to visit [Wiley-Blackwell Publishing Author Services](#) for further information on the preparation and submission of articles and figures.

Note to NIH Grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see www.wiley.com/go/nihmandate.

2. ETHICAL GUIDELINES

Journal of Oral Pathology & Medicine adheres to the below ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work has not been published before, is not being considered for publication elsewhere and has been read and approved by all authors.

Journal of Oral Pathology & Medicine adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria should be based on substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, and drafting the article or revising it critically for important intellectual content.

It is a requirement that all authors have been accredited as appropriate upon submission of the manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under Acknowledgements.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

2.2. Ethical Approvals

Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version, 2002 www.wma.net/e/policy/b3.htm) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

2.3 Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material.

Journal of Oral Pathology & Medicine encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the

trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials-dev.iftma.org/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

2.4 Conflict of Interest

All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Please see [Conflicts of Interest](#) for generally accepted definitions on conflict of interest? Please enclose this information under the heading 'Conflict of Interest Statement'.

2.5 Appeal of Decision

Authors who wish to appeal the decision on their submitted paper may do so by emailing the editor with a detailed explanation for why they find reasons to appeal the decision.

2.6 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.7 Copyright Assignment

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work and its essential substance have not been published before and is not being considered for publication elsewhere. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to Wiley-Blackwell if and when the manuscript is accepted for publication. The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic database and the like or reproduced photographically without the prior written permission of the publisher.

Authors will be required to sign a Copyright Transfer Agreement (CTA) for all papers accepted for publication. Signature of the CTA is a condition of publication and papers will not be passed for production unless a signed form has been received. Please note that signature of the Copyright Transfer Agreement does not affect ownership of copyright in the material. (Government employees need to complete the Author Warranty sections, although copyright in such cases does not need to be assigned). After submission authors will retain the right to publish their paper in various medium/circumstances (please see the form for further details). To assist authors, an appropriate form will be supplied by the editorial office. Alternatively, authors may like to download a copy of the form from www.wiley.com/go/ctaaglobal.

Authors must send the completed CTA upon receiving notice of manuscript acceptance, i.e., do not send the form at submission. Please post the completed form back to the Production Editor (contact details below).

Melody Tan
Production Editor
Journal Content Management Department
Wiley Services Singapore Pte Ltd
600 North Bridge Road, # 05-01
Parkview Square, Singapore 188778
t 65 6511 8242; f 65 6511 8288
email jop@wiley.com

For questions concerning copyright, please visit [Copyright FAQ](#)

2.8 OnlineOpen

Journal of Oral Pathology & Medicine offers authors the opportunity to publish their paper OnlineOpen. OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms. Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: <https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>. Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

For questions concerning copyright, please visit [Copyright FAQ](#)

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/jopm>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper is available online and below. For further instructions, please contact Editorial Assistant Anne-Marie Engel at ame@dadlnet.dk

3.1. Getting Started

- Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 5.5 or higher, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4 or higher) and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/jopm>.
- Log-in or, if you are a new user, click on 'register here'.
- If you are registering as new user.
 - After clicking on 'register here', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.
 - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'

- Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your areas of expertise. Click 'Finish'.
- If you are registered as user, but have forgotten your log in details, enter your e-mail address under 'Password Help'. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.
- Log-in and select 'Author Centre'.

3.2. Submitting Your Manuscript

- After you have logged into your 'Author Centre', submit your manuscript by clicking the submission link under 'Author Resources'.
- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
- Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
- Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.
- When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before completing your submission by sending it to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, acknowledgements and conflict of interest statement, tables, and figure legends, but *no* embedded figures. In the text, please reference figures as for instance 'Figure 1', 'Figure 2' etc to match the tag name you choose for the individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below. Please note that any manuscripts uploaded as Word 2007 (.docx) will be automatically rejected. Please save any .docx file as .doc before uploading.

3.4. Blinded Review

All manuscripts submitted to *Journal of Oral Pathology & Medicine* will be reviewed by two experts in the field. *Journal of Oral Pathology & Medicine* uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer

Journal of Oral Pathology & Medicine attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, the name and current email address of a potential international reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript is requested. Additionally, you may mention non-preferred reviewers as well.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To submit a revised manuscripts please locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original Research Articles: of high scientific quality representing original clinical, diagnostic or experimental work in oral pathology and oral medicine. Papers advancing the science or practice of these disciplines will be welcomed, especially those which bring new knowledge and observations from the application of techniques within the spheres of light and electron microscopy, tissue and organ culture, immunology, histochemistry, immunocytochemistry and molecular biology.

Review Papers: *Journal of Oral Pathology & Medicine* commissions review papers and also welcomes uninvited reviews. Reviews should be submitted via the online submission site: <http://mc.manuscriptcentral.com/jopm> and are subject to peer-review.

Case Reports: Please note that *Journal of Oral Pathology & Medicine* no longer accepts submissions of case reports.

Brief Reports: Original research material requiring rapid publication because of their significance and timeliness will be included as Brief Reports. They should not exceed three pages.

Letters to the Editor: Letters, if of broad interest, are encouraged. Letters should not be confused with Brief Reports. Letters may deal with material in papers published in *Journal of Oral Pathology & Medicine* or they may raise new issues, but should have important implications.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Page Charge

Articles exceeding 6 published pages are subject to a charge of USD 163 per additional page. One published page amounts approximately to 5,500 characters (excluding figures and tables).

5.2. Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission to improve the English. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: Use only standard abbreviations (Vancouver System). All units will be metric. Use no roman numerals in the text. In decimals, a decimal point, and not a comma, will be used. Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement. Useful is Baren DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors. 4. ed. London: Royal Society of Medicine.

Font: When preparing your file, please use only standard fonts such as Times, Times New Roman or Arial for text, and Symbol font for Greek letters, to avoid inadvertent character substitutions. In particular, please do not use Japanese or other Asian fonts. Do not use automated or manual hyphenation.

5.3. Structure

All papers submitted to *Journal of Oral Pathology & Medicine* should include: title page, abstract, main text, references and tables, figures, figure legends and conflict of interest statement where appropriate. Manuscripts must conform to the journal style. Manuscripts not complying with the journal format will be returned to the author(s).

Title Page: Should be part of the manuscript document uploaded for review and include: The title of the article, a running title of no more than 50 letters and spaces, 2-5 keywords, complete names and institution for each author, corresponding author's name, address, email address and fax number.

Abstract: is limited to 250 words in length and should contain no abbreviations. The abstract should be included in the manuscript document uploaded for review as well as inserted separately where specified in the submission process. The abstract should convey the essential purpose and message of the paper in an abbreviated form. For original articles the abstract should be structured with the following headings in accordance with Index Medicus (Medical Subject Headings): background, methods, results and conclusions. For other article types, please choose headings appropriate for the article.

Main Text of Original Articles: should be divided into introduction, material and methods, results and discussion.

Introduction: should clearly state the purpose of the article. Give only strictly pertinent references. Exhaustive literature reviews are inappropriate.

Materials and Methods: must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This may for example include antibodies etc. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

(i) Clinical trials: Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material.

Journal of Oral Pathology & Medicine encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials-dev.ifa.org/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

(ii) Experimental subjects: Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version, 2002 www.wma.net/e/policy/b3.htm) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

(iii) Suppliers: Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables, illustrations, or both: emphasize or summarize only important observations.

Discussion: Emphasize the new and important aspects of the study and conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data given in the Results section. Include in the Discussion the implications of the findings and their limitations and relate the observations to other relevant studies.

Main Text of Review Articles comprise an introduction and a running text structured in a suitable way according to the subject treated. A final section with conclusions may be added.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. See also above under Ethical Guidelines.

Conflict of Interest Statement: All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Please see [Conflicts of Interest](#) for generally accepted definitions on conflict of interest? See also above under Ethical Guidelines.

5.4. References

References should be kept to the pertinent minimum and numbered consecutively in the order in which they appear in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals (in parentheses). References cited only in the tables or figure legends should be numbered in accordance with a sequence established by the first identification of that figure or table in the text. Use the style of the examples below, which are based on the formats used in Index Medicus. Try to avoid using abstracts as references. Include manuscripts accepted, but not published; designate the abbreviated title of the journal followed by (in press). Information from manuscripts not yet accepted, should be cited in the text as personal communication. The references must be verified by the author(s) against the original documents. Titles should be abbreviated in accordance with the style used in Index Medicus and the Vancouver System.

We recommend the use of a tool such as [EndNote](#) or [Reference Manager](#) for reference management and formatting. EndNote reference styles can be searched for here: www.endnote.com/support/enstyles.asp. Reference Manager reference styles can be searched for here: www.refman.com/support/rmstyles.asp

Examples of the Journal's reference style:

(1) Standard journal article

(List all authors when 6 or less; when 7 or more, list only the first 3 and add et al.)

BUCHNER A, SCIUBBA JJ. Peripheral epithelial odontogenic tumors: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 688-97.
HEINIC GS, GREENSPAN D, MACPHAIL LA, et al. Oral Histoplasma capsulatum infection in association with HIV infection: a case report. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 85-9.

(2) Corporate author

European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-12.

(3) No author given

Anonymous. 'The importance of being early' [leader]. *Br Dent J* 1991; 170: 167.

(4) Journal supplement

MØLLER-PETERSEN J. Evaluation of diagnostic tests. Design and phases. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: suppl. (208): 35-50.
CROSS SS, SCHOLFIELD JH, KENNEDY A, COTTON DWK. Measuring the fractal dimension of tumour borders. *J Pathol* 1992; 168: 117A (abstr).

(5) Journal paginated by issue

HILLAM C. Dentistry in Europe in the 1790's. *Dent Historian* 1992; 22: (May): 31-4.

(6) Book

PINDBORG JJ. Atlas of diseases of the oral mucosa. Copenhagen: Munksgaard, 1992: 50-66.

(7) Chapter in a book

VAN DER WAAL I. Salivary gland neoplasms. In: PRABHU SR, WILSON DF, DAFTARY DK, JOHNSON NW, eds. *Oral diseases in the tropics*. Oxford: Oxford Medical, 1992; 478-86.

(8) Published proceedings paper

DRINNAN AJ. Review of the literature: educational aspects of oral medicine. In: MILLARD HD, MASON DK, eds. *World workshop on oral medicine*. Chicago: Year Book Medical, 1989; 5-11.

(9) Agency publication

MUIR C, WATERHOUSE J, MACK T, POWELL J, WHELAN S. Cancer incidence in five continents: Vol. 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987; IARC Scientific Publications No. 88.

(10) Dissertation or thesis

CHUNG PANICH S. The diagnostic and prognostic potential of nucleolar organizer regions in oral epithelial dysplasia. MMedSci Thesis, University of Sheffield, 1989.

5.5. Tables, Figures and Figure Legends

Tables: should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate sheet, with titles making them self-explanatory. Due regard should be given to the proportions of the printed page.

Figures: All figures should clarify the text and their number be kept to a minimum. Text on figures should be in CAPITALS. Line drawings should be professionally drawn; half-tones should exhibit high contrast.

All figures and artwork must be provided in electronic format. Figure legends should be a separate section of the manuscript, and should begin with a brief title for the whole figure and continue with a short description of each panel and the symbols used: they should not contain any details of methods.

Submit your figures as EPS, TIFF or PDF files. Use 300 dpi resolution for photographic images and 600 dpi resolution for line art. Full details of the submission of artwork are available at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

6. AFTER ACCEPTANCE

6.1. Copyright

A completed Copyright Transfer Agreement (CTA), found at www.wiley.com/go/ctaaglobal must be received by Production Editor before any manuscript can be published. Authors must send the completed original CTA by regular mail upon receiving notice of manuscript acceptance, i.e. do not send the CTA at submission.

6.2 Proofs

Proofs will be sent via e-mail as an Acrobat PDF (portable document format) file. The e-mail server must be able to accept attachments up to 4 MB in size. Acrobat Reader will be required in order to read this file.

6.3 Early View

Journal of Oral Pathology & Medicine is covered by Wiley-Blackwell Publishing's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. Early View articles are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

6.4 Offprints

The corresponding author will receive a free PDF offprint that can be downloaded via Author Services. Please sign up for the service if you would like to access your free article PDF offprint and enjoy the many other benefits the service offers. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor> for more information.

6.5 Author Services

Online production tracking through Wiley-Blackwell's Author Services Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.