



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Exposição à periodontite no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético e risco de artrite reumatoide em pacientes com diabetes mellitus: estudo de coorte populacional

Hsin-Hua Chen^{a,b,c,d,e}, Der-Yuan Chen^{a,b,c,e,f}, Shih-Yi Lin^{b,g}, Kuo-Lung Lai^{a,b}, Yi-Ming Chen^{a,b}, Yiing-Jenq Chou^{b,d}, Pesus Chou^{b,d}, Ching-Heng Lin^f, Nicole Huang^{b,d,h,i,*}

^aDivisão de Alergia, Imunologia e Reumatologia, Departamento de Medicina Interna, Hospital Geral dos Veteranos de Taichung, Taichung, Taiwan

^bFaculdade de Medicina, Universidade Nacional Yang-Ming, Taipei, Taiwan

^cFaculdade de Medicina, Universidade Médica Chung-Shan, Taichung, Taiwan

^dInstituto de Saúde Pública e Centro de Pesquisa de Medicina da Comunidade, Universidade Nacional Yang-Ming, Taipei, Taiwan

^eInstituto de Ciências Biomédicas, Universidade Chung-Hsing, Taichung, Taiwan

^fDepartamento de Educação e Pesquisa Médica, Hospital Geral dos Veteranos de Taichung, Taichung, Taiwan

^gDivisão de Endocrinologia e Metabolismo, Departamento de Medicina Interna, Hospital Geral dos Veteranos de Taichung, Taichung, Taiwan

^hInstituto de Administração Hospitalar e Serviços de Saúde, Universidade Nacional National Yang Ming, Taipei, Taiwan

ⁱDepartamento de Educação e Pesquisa, Hospital da Cidade de Taipei, Taipei, Taiwan

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 15 de agosto de 2013

Aceito em 7 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Diabetes mellitus

Periodontite

Artrite reumatoide

Risco

Banco de dados administrativos

RESUMO

Objetivo: Examinar se uma história de periodontite (PD) antes do tratamento antidiabético está associada a risco de ocorrência de artrite reumatoide (AR) em pacientes com diabetes mellitus (DM) tratados de novo.

Métodos: Fizemos um estudo retrospectivo populacional com os dados de reivindicações do National Health Insurance (NHI) de 1997-2009 referentes a um milhão de indivíduos representativos da totalidade de matriculados. Adultos com DM (≥ 20 anos) que iniciaram o tratamento antidiabético durante 2001-2009 foram classificados como pacientes DM tratados de novo. Identificamos 7.097 indivíduos DM com história de PD em um intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético (data-índice). Na equiparação desses 7.097 indivíduos para idade por ocasião da data-índice, gênero e ano da data-índice, extraímos aleatoriamente 14.194 pacientes DM sem história de PD em um intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético. As razões de risco ajustadas (aRR) com um intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculadas mediante a aplicação do modelo de riscos proporcionais de Cox com o objetivo de quantificar a associação entre história de PD e risco de AR.

Resultados: Em comparação com pacientes DM sem exposição à PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético, RR bruta e RR ajustada para AR entre pacientes DM e com exposição à PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético foram, respectivamente, 4,51 (IC 95%, 1,39-14,64) e 3,77 (IC 95%, 1,48-9,60).

* Autor para correspondência.

E-mail: syhuang@ym.edu.tw (N. Huang).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.007>

Conclusão: A exposição à PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético foi associada a maior risco de AR em pacientes DM tratados *de novo*. A ausência do *status* de tabagismo em nível individual é importante limitação desse estudo.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Periodontitis exposure within one year before anti-diabetic treatment and the risk of rheumatoid arthritis in diabetes mellitus patients: a population-based cohort study

A B S T R A C T

Keywords:

Diabetes mellitus
Periodontitis
Rheumatoid arthritis
Risk
Administrative database

Objective: To examine whether a history of periodontitis (PD) before anti-diabetic treatment is associated with risk of rheumatoid arthritis (RA) development in newly-treated diabetes mellitus (DM) patients.

Methods: We conducted a population-based retrospective cohort study using the 1997-2009 National Health Insurance (NHI) claims data of one million representative individuals from all NHI enrollees. Adults with DM (aged ≥ 20 years) starting anti-diabetic treatment during 2001-2009 were classified as newly-treated DM patients. We identified 7097 DM subjects with PD history within one year before initiating anti-diabetes treatment (index date). By matching these 7097 subjects for age on the index date, sex, and year of the index date, we randomly extracted 14,194 DM subjects without PD history within one year before anti-diabetic treatment. Adjusted hazard ratios (aHRs) with a 95% confidence interval (CI) were calculated by applying Cox proportional hazards models to quantify the association between PD history and RA risk.

Results: Compared with DM patients without PD exposure within one year before anti-diabetic treatment, crude HR and adjusted HR of RA among DM patients with PD exposure within one year before anti-diabetic treatment were 4.51 (95% CI, 1.39-14.64) and 3.77 (95% CI, 1.48-9.60).

Conclusion: PD exposure within one year before anti-diabetic treatment was associated with increased RA risk in newly treated DM patients. The lack of knowledge about individual smoking status is a major limitation of this study.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica caracterizada por inflamação sinovial crônica acompanhada de osteoporose periarticular e erosão óssea e está ainda associada a maior risco de doença cardiovascular, comparável ao do diabetes mellitus (DM).¹ Embora a etiologia exata seja ainda desconhecida, foi constatado que a interação entre fatores ambientais e genéticos desempenha um papel na patogênese da AR.² Tabagismo é um fator de risco sobejamente conhecido³⁻¹⁰ e recentemente a periodontite (PD) surgiu como outro fator de risco ambiental para AR.^{11,12} PD é uma condição inflamatória crônica comum, de fundo microbiano, que causa perda irreversível das estruturas dentais de sustentação e pode levar à queda de dentes.¹³ Nos Estados Unidos, PD afeta aproximadamente metade da população com ≥ 30 anos.^{14,15} Um dos principais patógenos ligados à PD, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), é o único microrganismo a produzir peptidilarginina desiminase, que pode causar citrulinização.¹⁶ Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a ruptura da tolerância imune aos peptídeos citrulinados pode levar à produção de anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), que estão associados à ocorrência de AR.¹⁷ A presença do DNA de *P. gingivalis* no soro e no líquido sinovial e uma robusta correla-

ção entre a presença de anticorpos anti-CCP e presença de PD em pacientes com AR favorecem essa hipótese.¹⁸⁻²⁰

Nos últimos anos, um volume crescente de evidências indicou a existência de uma associação bidirecional entre DM e PD.^{21,22} PD está associada a maior risco de DM incidente, controle glicêmico deficiente e complicações do DM,²³⁻²⁶ provavelmente em decorrência dos níveis mais elevados de mediadores proinflamatórios sistêmicos que exacerbam a resistência à insulina.²² Vários estudos observacionais também demonstram maior prevalência, gravidade ou progressão de um ou mais indicadores de PD em pacientes DM, tanto do tipo 1, tipo 2 ou diabetes gestacional, em comparação com o que ocorre em indivíduos não DM.²⁷⁻³⁵

Foi constatado que a hiperglicemia modifica a expressão da PD,³⁶ por interferir com a resposta do hospedeiro e por causar uma excessiva resposta inflamatória à infecção,^{37,38} bem como pela interação do receptor para produtos finais da glicação avançada (Rage) com seus ligantes na gengiva.^{22,36,39} Vários estudos já publicados demonstraram que pacientes DM têm função neutrofílica defeituosa,⁴⁰⁻⁴² o que pode levar a um comprometimento da *clearance* de *P. gingivalis*, a principal bactéria periodontal relacionada à patogênese da AR.¹⁷ Em camundongos diabéticos, a inoculação com *P. gingivalis* leva a uma expressão sistêmica prolongada e exagerada das citocinas e a infiltrados inflamatórios no modelo de infecção da

calvária.^{37,38} Assim, propusemos uma hipótese – de que a prolongada provocação representada pelas bactérias orais como resultado da resposta defeituosa do hospedeiro, juntamente com uma resposta inflamatória exagerada e persistente contra as bactérias, pode causar PD mais grave em indivíduos DM, em comparação com indivíduos não DM com PD. Estudos recentemente publicados revelam uma associação dose-dependente entre exposição à PD e risco de AR.^{11,12} Considerando que a hiperglicemia está presente por algum tempo antes do início do tratamento antidiabético em pacientes DM,⁴³ propusemos a hipótese de que, entre os pacientes DM tratados *de novo*, aqueles que sofreram exposição à PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético podem estar em maior risco de ocorrência de AR, em comparação com aqueles sem exposição à PD em condições semelhantes.

Até onde vai nosso conhecimento, nenhum estudo de coorte populacional examinou se o risco de AR difere entre adultos tratados *de novo* com e sem história de PD antes do tratamento antidiabético. Recentemente, o National Health Insurance Research Database (NHIRD) de Taiwan possibilitou estudos longitudinais populacionais. Assim, tiramos vantagem desse recurso para fazer este estudo de coorte com o objetivo de estimar os riscos relativos (RRs) para a associação entre história de PD e ocorrência de AR em pacientes DM tratados *de novo* com o uso do NHIRD.

Métodos

Origem dos dados

A origem dos dados foi o NHIRD, que cobria reivindicações de atendimento ambulatorial, serviços hospitalares e serviços odontológicos e as prescrições durante 1997-2009. Em março de 1995, foi implementado o programa National Health Insurance (NHI), desde então com cobertura de mais de 98% da população. O National Health Research Institute, que administra o NHIRD, liberou reivindicações administrativas gerais relacionadas ao NHI para pesquisa. Em 2000, o NHIRD também selecionou aleatoriamente um milhão de matriculados para formar um banco de dados representativo para finalidades de estudo. Neste artigo, usamos vários conjuntos de dados do NHIRD provenientes de um milhão de indivíduos representativos: arquivos de reivindicações ambulatoriais e de internação, arquivos de matrícula e arquivos de enfermidades catastróficas do NHI, todos de 1997-2009. Os arquivos de enfermidades catastróficas do NHI foram estabelecidos para rastreamento de pacientes com enfermidades graves ou catastróficas, como câncer, doença renal em estágio terminal, enfermidade mental, enfermidade congênita e várias doenças autoimunes, inclusive AR. O Bureau of National Health Insurance (BNHI) revisa rotineiramente os prontuários médicos originais de todos os pacientes que se candidataram para registro de enfermidade catastrófica para validação dos diagnósticos. Os critérios de classificação do American College of Rheumatology para AR (1987) foram usados para validação do diagnóstico dessa doença para 1997-2009.⁴⁴ Os arquivos ambulatoriais e de internação contêm informações sobre data da consulta/internação, diagnósticos, exames, procedimentos e despesas médicas. Os arquivos de matrícula fornecem infor-

mações sobre matrícula e características demográficas. Embora os conjuntos de dados não ofereçam dados laboratoriais e radiográficos, periodicamente o BNHI faz auditoria da precisão dos diagnósticos mediante uma amostragem aleatória de prontuários de pacientes para verificação das alegações.⁴⁵ Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas Clínicas do Hospital Geral dos Veteranos de Taichung.

Amostras do estudo

Indivíduos DM

Neste estudo retrospectivo de coorte, identificamos pacientes que tinham pelo menos um diagnóstico de DM [International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD9-CM) código 250×] com a simultânea prescrição de qualquer medicação antidiabética durante mais de 28 dias após 1º de janeiro de 2001 e tendo-os classificado como pacientes DM.

Indivíduos com e sem história de PD

Em Taiwan, BNHI cobre os custos da remoção de tártaro dental em um máximo de duas vezes ao ano para cada pessoa, com o objetivo de melhorar a saúde dental. Para esses pacientes, os dentistas podem fazer a extração de tártaro com uma simultânea codificação para PD (códigos ICD9-CM 523.3-5). Portanto, definimos exposição à PD como a posse de um diagnóstico de PD (códigos ICD9-CM 523.3-5), juntamente com a simultânea antibioticoterapia, ou com um tratamento periodontal que não o de extração de tártaro por dentistas diplomados. História de PD foi definida como a existência de PD em um intervalo de um ano antes da data-índice. Pacientes que não foram diagnosticados com doença periodontal (código ICD9-CM 523×) no intervalo de um ano antes da data-índice foram classificados como sem história de PD.

Crítérios de exclusão

Todos os indivíduos diagnosticados com AR (código ICD9-CM 714.0) antes da data-índice ou com < 20 anos na data-índice foram excluídos.

Compatibilização dos participantes do estudo

A primeira data do tratamento antidiabético foi definida como a data-índice. Primeiramente, identificamos 7.097 pacientes DM com história de PD. Para compatibilizar esses pacientes DM com história de PD em termos de idade na data-índice (*i.e.*, 20-34, 35-49, 50-64, ≥ 65 anos), gênero e ano da data-índice, selecionamos aleatoriamente 14.194 pacientes DM sem história de PD.

Variável de desfecho

Os pacientes que tiveram consultas ambulatoriais codificadas para AR (código ICD9-CM 714.0) e certificados da enfermidade catastrófica para AR foram classificados como casos de AR. A variável de desfecho foi o tempo (em anos) transcorrido desde a data-índice até a data de sua primeira consulta para tratamento ambulatorial com um diagnóstico simultâneo de AR. Se, por qualquer razão, os participantes no estudo se desvinculassem do sistema NHI taiwanês – por exemplo, óbito ou mudança para outro local – a data da desvinculação seria selecionada como a data censurada; caso contrário, seria escolhida a última data do conjunto de dados (31 de dezembro de 2009).

Complicadores potenciais

O estudo incluiu, como complicadores potenciais, a remuneração sujeita a seguro e o nível de urbanização dos seus participantes. Em Taiwan, a remuneração sujeita a seguro foi calculada com base no salário mensal médio dos matriculados e funcionou como índice econômico. Se a remuneração sujeita a seguro do participante fosse zero, essa variável era tratada como dependência. A remuneração sujeita a seguro foi convertida de novos dólares taiwaneses (TWD) para dólares americanos (USD), com taxa de conversão de 30 TWD para 1 USD. A remuneração sujeita a seguro foi transferida para variáveis ordinais (i.e, dependência, 1-700 USD e > 700 USD). Selecionamos 700 USD como valor de virada para a remuneração sujeita a seguro por ser a mediana desse indicador entre indivíduos que recebiam valor diferente de zero. Com base nos sete grupos previamente estratificados [do nível 1 (mais urbanizados) até o nível 7 (menos urbanizados)] em Taiwan,⁴⁶ o nível de urbanização foi convertido em três: urbano (níveis 1-2), suburbano (níveis 3-4) e rural (níveis 5-7).

Análise estatística

Comparamos as características basais com fundamentação na história de PD com o uso do teste t de Student para variáveis contínuas e do teste do χ^2 de Pearson ou do teste exato de Fisher para variáveis categóricas. No ajuste para idade, gênero, remuneração sujeita a seguro e nível de urbanização dos participantes, foi usada a análise de regressão proporcional de Cox para a estimativa do risco de AR incidente associado à história de PD, conforme ficou determinado pelas razões de risco ajustadas (aRRs) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Um valor p bilateral de < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todos os cálculos estatísticos foram feitos com o programa SPSS versão 18.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Análise de sensibilidade

Fizemos análises de defasamento (i.e, *log analysis*) com o avanço da data do diagnóstico de AR em três meses, seis meses e um ano e o exame do impacto potencial do surgimento insidioso de AR. Então, repetimos as análises de regressão proporcional de Cox, depois de excluir aqueles participantes cujo tempo de seguimento fosse inferior a três meses, seis meses ou um ano, e subtraímos o tempo de seguimento de três meses, seis meses e um ano, respectivamente, do tempo de seguimento revisado.

Resultados

Foram seguidos 21.291 indivíduos DM durante uma mediana (faixa de interquartis) de 3,4 (1,5-5,9) anos; desses, 19 foram acometidos de AR incidente. A tabela 1 lista os dados demográficos e clínicos em conformidade com a história de PD. A idade dos pacientes (média \pm DP) foi 57,5 \pm 12,8 anos e as mulheres estavam representadas por 43,3% de todos os participantes do estudo.

Entre os 7.097 pacientes DM com história de exposição à PD no intervalo de um ano antes da data-índice, 12 sofreram AR depois de 26.910 pessoa/anos de seguimento e a incidên-

cia foi de 44,6 casos por 10⁵ pessoa/anos. Entre os 14.194 pacientes DM sem história de PD, sete sofreram AR depois de 54.002 pessoa/anos de seguimento e a incidência foi de 13 casos por 10⁵ pessoa/anos. Em comparação com indivíduos sem história de PD, a RR bruta de AR incidente entre aqueles com história de PD foi de 4,51 (IC 95% 1,39-14,64). Conforme mostra a tabela 2, depois do ajuste para idade, gênero, remuneração sujeita a seguro e nível de urbanização dos participantes, a RR ajustada (aRR) de AR associada a história de PD permaneceu estatisticamente significativa (aRR, 3,77; IC 95% 1,48-9,60). A curva de sobrevivência para AR incidente entre indivíduos DM está ilustrada na figura 1.

A tabela 3 lista os resultados das análises de sensibilidade feitas por meio da variação do tempo de defasamento do diagnóstico de AR e foi considerado o surgimento da AR insidiosa. Depois da variação do tempo de defasamento, a associação entre história de PD e risco de AR permaneceu estatisticamente significativa.

Discussão

Este artigo é o primeiro estudo de coorte populacional a lançar mão de dados administrativos para examinar a robustez da associação entre história de PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético e risco de AR em pacientes DM tratados *de novo*. Este estudo se concentra na história de exposição à PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético, pois propusemos a hipótese de que a hiperglicemia pode existir durante esse período e interagir, portanto, com PD na promoção de maior risco de AR. O principal achado de nosso estudo é que a associação entre história de PD e ocorrência de AR é estatisticamente significativa para indivíduos DM tratados *de novo*. Além disso, se for considerado o

Tabela 1 – Comparação de dados demográficos para pacientes com base na história de periodontite (PD) no intervalo de um ano antes da data-índice em pacientes diabéticos tratados de novo

Variável	História de PD (n = 7.097)	Sem história de PD (n = 14.194)	p
Mulheres	3.074 (43,3)	6.148 (43,3)	1,000
Idade (anos)			1,000
20-34	238 (3,4)	476 (3,4)	
35-49	1.660 (23,4)	3.320 (23,4)	
50-64	3.121 (44,0)	6.242 (44,0)	
≥ 65	2.078 (29,3)	4.155 (29,3)	
Nível de urbanização			< 0,001
Urbano	2.748 (38,7)	4.873 (34,3)	
Suburbano	2.854 (40,2)	5.990 (42,2)	
Rural	1.495 (21,1)	3.331 (23,5)	
Valor do seguro (USD)			< 0,001
Dependência	440 (6,2)	894 (6,3)	
1-700	3.069 (43,2)	6.919 (48,7)	
> 700	3.588 (50,6)	6.381 (45,0)	

AR, artrite reumatoide; DM, diabetes mellitus; história de PD, história de periodontite no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético.

Tabela 2 – Razões de risco ajustadas (aRRs) com intervalos de confiança (ICs) de 95% de risco de AR em associação com variáveis em pacientes DM tratados de novo

Variável	aRR (IC 95%)	Valor p
História de PD	3,77 (1,48-9,60)	0,006
Mulheres	6,04 (1,73-21,05)	0,005
Idade, ano incremental	1,04 (1,00-1,08)	0,085
Nível de urbanização		
Urbano	Referência	-
Suburbano	1,34 (0,44-4,14)	0,608
Rural	1,67 (0,50-5,54)	0,405
Salários sujeitos a seguro (USD)		
Dependência	Referência	-
1-700	3,35 (0,43-26,00)	0,248
> 700	1,43 (0,13-15,33)	0,767

AR, artrite reumatoide; DM, diabetes mellitus; PD, periodontite; USD, dólar americano.

Tabela 3 – Análises de sensibilidade para risco de AR associado com história de PD, com variação do tempo de defasamento (i.e, time lag) para o diagnóstico de AR, conforme demonstrado pelas razões de risco ajustadas (aRRs) com ICs de 95%

Tempo de defasamento	História de PD	Sem história de PD	aRR (IC 95%)
	n, AR/total (%)	n, AR/total (%)	
Sem tempo de defasamento	12/7.097 (0,17)	7/14.194 (0,05)	3,77 (1,48-9,60)
3 meses	12/6.801 (0,18)	5/13.654 (0,04)	5,31 (1,86-15,14)
6 meses	11/6.529 (0,17)	5/13.034 (0,04)	4,86 (1,68-14,08)
1 ano	9/5.918 (0,15)	4/11.835 (0,03)	5,12 (1,57-16,74)

AR, artrite reumatoide; DM, diabetes mellitus; PD, periodontite; história de PD, história de periodontite no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético.

Análises de regressão de Cox foram realizadas após o ajuste para idade, sexo, nível de urbanização e salário seguráveis de assuntos.

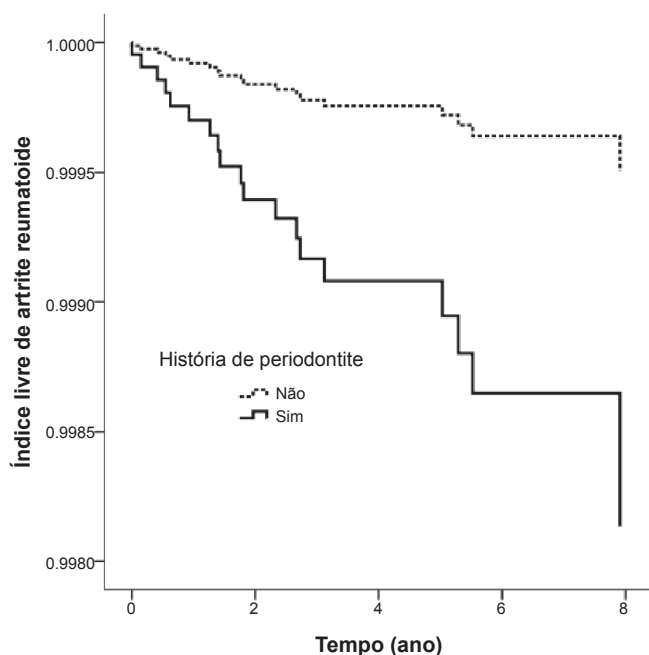


Figura 1 – Índices livres de artrite reumatoide entre pacientes com diabetes mellitus estratificados por histórico de periodontite.

tempo de defasamento do diagnóstico de AR, essa associação se torna ainda mais robusta.

Os resultados deste estudo de coorte fortalecem ainda mais a teoria de que a história de PD está associada à ocorrência de AR, o que também foi sugerido pelos resultados de dois estudos de controle de caso.^{11,12} Contudo, os resultados de outro grande estudo de coorte com base em mulheres americanas sugeriram que PD não estava associada ao risco de AR.⁴⁷ É digno de nota que o status de DM não foi levado em conta nesse estudo de coorte prévio e nem foram incluídos participantes do gênero masculino.⁴⁷

A principal vantagem deste estudo é que o uso de amostras populacionais de mulheres e homens taiwaneses pode evitar um viés de seleção e os resultados devem ser aplicáveis à po-

pulação geral de Taiwan. Além disso, para aumentar a validade interna, esse estudo compatibilizou seus participantes com relação à idade, gênero e ano da data-índice e ajustou complicadores potenciais, inclusive a remuneração sujeita a seguro e o nível de urbanização dos participantes. Contudo, devem ser levadas em consideração várias limitações. Ainda é possível um viés decorrente da classificação equivocada ou da codificação errônea de PD e AR, apesar de auditorias regularmente feitas para exame da qualidade das reivindicações efetuadas por meio de gráficos periódicos por amostragem de pacientes, que são aleatoriamente feitos pelo BNHI. No entanto, a precisão do diagnóstico de AR é de menos interesse, porque a emissão de um certificado de enfermidade catastrófica para o diagnóstico de AR exige a validação por pelo menos dois reumatologistas qualificados, além de envolver a verificação dos prontuários médicos, achados radiográficos e dados laboratoriais. Além disso, a inclusão do tratamento periodontal nos critérios diagnósticos de PD também ajuda a aumentar a precisão dos diagnósticos. Ademais, a equivocada classificação não diferencial dos diagnósticos de AR e PD teria feito com que os resultados tendessem para um valor nulo. Em segundo lugar, o uso do NHIRD impediu novos ajustes de fatores complicadores potenciais não levados em consideração, como o nível sérico de glicose, hemoglobina glicada, anticorpos anti-CCP, HLA-DRB1 e a situação dos participantes quanto ao tabagismo. Em terceiro lugar, o pequeno número de casos de AR incidentes limita o número de covariantes para ajuste. Finalmente, os resultados deste estudo populacional em Taiwan talvez não sejam passíveis de generalização para outras populações étnicas.

Conclusão

Este estudo de coorte populacional não seletivo indica que a história de PD no intervalo de um ano antes do tratamento antidiabético está associada ao aumento no risco de AR em pacientes de DM tratados *de novo*. Novos estudos clínicos e básicos se fazem necessários, para esclarecer se o grau de hiperglicemia interage com o risco de AR associado à exposição à PD.

Contribuições dos autores

O Dr. Hsin-Hua Chen teve acesso integral a todos os dados no estudo e assumiu a responsabilidade pela integridade e precisão da análise dos dados.

Conceito e planejamento do estudo: Hsin-Hua Chen, Der-Yuan Chen, Nicole Huang, Pesus Chou.

Coleta de dados: Hsin-Hua Chen, Ching-Heng Lin.

Análise e interpretação dos dados: Hsin-Hua Chen, Der-Yuan Chen, Shih-Yi Lin, Nicole Huang, Pesus Chou.

Preparação do manuscrito: Hsin-Hua Chen, Yi-Ming Chen, Kuo-Lung Lai.

Revisão crítica do manuscrito para conteúdo intelectual importante: Der-Yuan Chen, Nicole Huang, Shih-Yi Lin.

Análise estatística: Hsin-Hua Chen, Ching-Heng Lin.

Financiamento

Este estudo foi financiado por bolsa TCVGH-1023805C do Hospital Geral dos Veteranos de Taichung, Taiwan.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos à Força-Tarefa de Bioestatística do Hospital Geral dos Veteranos de Taichung, Taichung, Taiwan, pela ajuda com a análise estatística. Agradecemos também aos membros do Gabinete Nacional de Seguros de Saúde e do Departamento de Saúde e aos Institutos de Nacionais de Pesquisa de Seguros de Saúde pelo oferecimento e pela gestão do Banco Nacional de Dados Sobre Seguros de Saúde.

REFERÊNCIAS

- Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:929-34.
- Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Prac Rheumatol.* 2006;2:425-33.
- Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception.* 1987;35:457-64.
- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-5.
- Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910-7.
- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835-41.
- Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006;119:503e1-9.
- Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, Cerhan JR, Merlino LA, Lum RF, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1163-7.
- Majka DS, Holers VM. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:561-3.
- Christensen AF, Lindegaard HM, Junker P. [Smoking--a risk factor for rheumatoid arthritis development]. *Ugeskr Laeger.* 2008;170:2864-9.
- Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S, Agrawal S, Kancharla A, Rajasekhar L, et al. Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1541-4.
- Chen HH, Huang N, Chen YM, Chen TJ, Chou P, Lee YL, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1206-11.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366:1809-20.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91:914-20.
- Albandar JM. Underestimation of periodontitis in NHANES surveys. *J Periodontol.* 2011;82:337-41.
- McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun.* 1999;67:3248-56.
- Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2004;28:311-8.
- Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009;36:1004-10.
- Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:656-63.
- Molitor JA, Alonso A, Wener MH, Michalowicz BS, Beck J, Gersuk VH, et al. Moderate to severe adult periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA titers: The ARIC study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl10):S433.
- Hampton T. Studies probe oral health-diabetes link. *JAMA* 2008; 300(21):2471-3.
- Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:738-48.
- Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes care.* 2008;31:1373-1379.
- Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996;23(3 Pt 1):194-202.

25. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:27-32.
26. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1085-93.
27. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50:27-34.
28. Lu HK, Yang PC. Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004;24:71-9.
29. Arrieta-Blanco JJ, Bartolome-Villar B, Jimenez-Martinez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco FJ. Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Med Oral*. 2003;8:233-47.
30. Abdo JA, Cirano FR, Casati MZ, Ribeiro FV, Giampaoli V, Viana Casarin RC et al. Influence of Dyslipidemia and Diabetes Mellitus on Chronic Periodontal Disease. *J Periodontol* 2012. Available from: <http://www.joonline.org/doi/pdf/10.1902/jop.2012.120366>. [Assessed in August 14, 2013].
31. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol*. 2009;36:765-74.
32. Chokwiryachit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W et al. Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus in Non-Smoking Women. *J Periodontol* 2012. Available from: <http://www.joonline.org/doi/pdf/10.1902/jop.2012.120344>. [Assessed in August 14, 2013].
33. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2005;76:418-25.
34. Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002-2003. *J Periodontol Res*. 2006;41:253-8.
35. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, 2nd, Novak MJ. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent*. 2006;66:163-8.
36. Verma S, Bhat KM. Diabetes mellitus--a modifier of periodontal disease expression. *J Int Acad Periodontol*. 2004;6:13-20.
37. Nishihara R, Sugano N, Takano M, Shimada T, Tanaka H, Oka S et al. The effect of Porphyromonas gingivalis infection on cytokine levels in type 2 diabetic mice. *J Periodontol Res*. 2009;44:305-10.
38. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol*. 2004;123:87-92.
39. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(Suppl):26S-31S.
40. McMullen JA, Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1981;52:167-73.
41. Bissada NF, Manouchehr-Pour M, Haddow M, Spagnuolo PJ. Neutrophil functional activity in juvenile and adult onset diabetic patients with mild and severe periodontitis. *J Periodontol Res*. 1982;17:500-2.
42. Andersen B, Goldsmith GH, Spagnuolo PJ. Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors. *J Lab Clin Med*. 1988;111:275-85.
43. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15:815-9.
44. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
45. Cheng TM. Taiwan's new national health insurance program: genesis and experience so far. *Health Aff (Millwood)*. 2003;22:61-76.
46. Liu CY, Hung YT, Chuang YL, Chen YJ, Weng WS, Liu JS et al. Incorporating development stratification of Taiwan townships into sampling design of large scale health interview survey. *J Health Manage*. 2006;4:1-22.
47. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1800-4.