

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC II  
ANDRESSA BOSS NETTO

**PERIODONTITE RELACIONADA À ARTRITE REUMATOIDE**

LAGES, SC

2021

ANDRESSA BOSS NETTO

**PERIODONTITE RELACIONADA À ARTRITE REUMATOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNIFACVEST, como requisito obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. M. Carla Cioato Piardi

LAGES, SC

2021

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço à Deus, por permitir que eu tivesse saúde e determinação para lutar sempre, fazendo com que meus objetivos fossem alcançados com sucesso durante todos esses anos de estudos.

Aos meus pais e irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis, não mediram esforços para que eu realizasse esse grande sonho e compreenderam a minha ausência principalmente enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional, por todos os conselhos e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo que passamos juntos.

Aos professores, pelas correções, paciência e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

À todos aqueles que contribuíram e participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formanda.

## PERIODONTITE RELACIONADA À ARTRITE REUMATOIDE

Andressa Boss Netto<sup>1</sup>

Carla Cioato Piardi<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A periodontite caracteriza-se como uma patologia oral de origem inflamatória, mediada pelo hospedeiro e associa-se a micro-organismos presentes na placa dental, os quais são capazes de provocar danos irreversíveis aos tecidos de sustentação dos dentes, podendo resultar em perda da inserção periodontal, perdas ósseas alveolares, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival. Já a artrite reumatoide se configura sendo um distúrbio autoimune sistêmico que apresenta inflamação crônica e destruição do tecido articular, podendo resultar na incapacidade funcional do paciente. Apesar das diferenças na etiologia, a AR e a periodontite são semelhantes em termos de patogênese, uma vez que ambas as doenças envolvem inflamação crônica alimentada por citocinas pró-inflamatórias, ruptura do tecido conjuntivo e destruição óssea. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura existente sobre a associação entre periodontite e artrite reumatoide, de modo a analisar as evidências científicas relacionadas ao assunto, considerando principalmente a severidade e prevalência da periodontite em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, através de estudos encontrados nas bases de dados eletrônicos PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar, onde foram selecionados artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, levando em consideração o conteúdo que abordasse uma associação entre Periodontite e Artrite Reumatoide. **Resultados:** Trinta e cinco estudos compreenderam os critérios para integrar esta revisão. A grande maioria verificou que pacientes com artrite reumatoide são mais suscetíveis a manifestar periodontite e a apresentar piores parâmetros periodontais, quando comparados com indivíduos saudáveis. **Conclusão:** Conclui-se que há uma ligação entre artrite reumatoide e periodontite, entretanto, são necessários mais estudos para que seja possível estabelecer uma relação concreta de relevância clínica do tratamento periodontal na prevenção da AR.

**Palavras-chave:** Periodontite. Artrite reumatoide. Doença periodontal. Odontologia.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Odontologia, 10ª fase, disciplina de TCC 2 do Centro Universitário UNIFACVEST.

<sup>2</sup> Mestre em Clínica Odontológica – Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora na disciplina de TCC 2 do Centro Universitário UNIFACVEST.

## PERIODONTITIS RELATED TO RHEUMATOID ARTHRITIS

### ABSTRACT

**Introduction:** Periodontitis stands out as an oral pathology of inflammatory origin, mediated by the host and is associated with microorganisms present in dental plaque, which are capable of causing irreversible damage to the supporting tissues of the teeth, which may result in loss of periodontal attachment, alveolar bone loss, presence of periodontal pockets and gingival bleeding. Rheumatoid arthritis, on the other hand, is a systemic autoimmune disorder that presents chronic inflammation and destruction of the joint tissue, which can result in the patient's functional disability. Despite differences in etiology, RA and periodontitis are similar in terms of pathogenesis, as both diseases involve chronic inflammation fueled by pro-inflammatory cytokines, connective tissue rupture, and bone destruction. **Objective:** This study aimed to review the existing literature on an association between periodontitis and rheumatoid arthritis, in order to analyze the scientific evidence related to the subject, mainly considering the severity and prevalence of periodontitis in patients diagnosed with rheumatoid arthritis. **Materials and methods:** A literature search was carried out through studies found in the electronic databases PubMed, SciELO, LILACS and Google Scholar, where articles in Portuguese, English and Spanish were selected, taking into account the content that addressed an association between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. **Results:** Thirty-five studies understood the criteria to be included in this review. The vast majority found that patients with rheumatoid arthritis are more susceptible to manifest periodontitis and have worse periodontal parameters, when compared with healthy peculiarities. **Conclusion:** It is concluded that there is a link between rheumatoid arthritis and periodontitis, however, further studies are needed to establish a concrete relationship of clinical relevance of periodontal treatment in the prevention of RA.

**Keywords:** Periodontitis. Rheumatoid arthritis. Periodontal disease. Dentistry.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACPAs** - anticorpo antiproteínas citrulinadas
- Anti-CCP** - anticorpo anti-proteína citrulinada
- AO** - osteoartrite
- AR**- artrite reumatoide
- CH<sub>2</sub>** - metileno
- CH<sub>3</sub>** – metil
- DAS-28** - pontuação de atividade da doença-28
- DMARD**- drogas modificadoras de atividade da doença
- DOA** - densidade óssea alveolar
- DP**- doença periodontal
- FR** - fator reumatoide
- HbA1c** - hemoglobina glicada
- IG** - Índice Gengival
- IgG** - imunoglobulina G
- IgM** - imunoglobulina M
- IL-1** - interleucina 1
- IL-6** - interleucina 6
- IL-10** - interleucina 10
- IP** – índice de placa
- ISG** - índice de sangramento gengival
- LPSs** - lipopolissacarídeos
- MMP** - metaloproteinase
- NIC** – nível de inserção clínica
- OPG** – osteoprotegerina
- PAD**- peptidilarginina desiminase
- PGE<sub>2</sub>** - prostaglandina E<sub>2</sub>
- PS** - profundidade de sondagem
- RANK** - receptor do fator nuclear  $\kappa$ B
- Região Fc** - região do fragmento cristalizável
- TNF- $\alpha$**  - fator de necrose tumoral
- TRAIL** - ligando indutor de apoptose relacionado com o TNF
- VHS** - velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	9
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
3.1 Periodontite.....	11
3.1.1 Definição.....	11
3.1.2 Etiologia.....	11
3.1.3 As duas fases da resposta imune.....	12
3.1.4 Classificação.....	13
3.1.5 Tratamento.....	12
3.2 Artrite reumatoide.....	18
3.2.1 Definição.....	18
3.2.2 Etiologia.....	19
3.2.3 Patogêneses.....	19
3.2.4 Tratamento.....	21
3.3 Associação entre periodontite e artrite reumatoide.....	22
3.3.1 <i>Porphyromonas gingivalis</i> como fator etiológico da artrite reumatoide.....	23
3.3.2 <i>P. gingivalis</i> e o fator reumatoide.....	24
3.3.3 Mecanismos fisiopatológicos.....	26
<b>4. RESULTADOS</b> .....	26
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	32
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	34
<b>8. APÊNDICES</b> .....	44

## 1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma patologia oral altamente prevalente e causa grande impacto negativo na qualidade de vida das pessoas em diversos aspectos, incluindo o físico, como na função mastigatória, na aparência e até nas relações interpessoais (LOPES *et al.*; 2011). Caracteriza-se por uma inflamação mediada pelo hospedeiro associada a micro-organismos presentes na placa dental capazes de provocar danos irreversíveis aos tecidos de sustentação dos dentes. Esta pode resultar em perda da inserção periodontal, perdas ósseas alveolares, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival (PAPAPANOU *et al.*; 2018; TONETTI *et al.*; 2018).

Essa patologia foi observada como tendo uma influência etiológica nas doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, assim como diabetes, doenças respiratórias e também apresentando resultados adversos durante a gravidez. Além disso, as lesões bucais são indicadores da progressão da doença, e a cavidade oral pode funcionar como uma porta de acesso para a saúde geral e os sistemas corporais. Nos últimos anos, foram apresentadas relações epidemiológicas e patológicas significativas entre as doenças periodontais e as doenças reumáticas, especialmente a artrite reumatoide (DETERT *et al.*; 2010).

A artrite reumatoide (AR) é um distúrbio autoimune sistêmico que se caracteriza por apresentar inflamação crônica e destruição do tecido articular, podendo resultar na incapacidade funcional do paciente. A partir de evidências, afirma-se que aproximadamente 1% da população mundial é diagnosticada com AR (BIRNBAUM *et al.*; 2010). Apesar das diferenças na etiologia, a AR e a periodontite são semelhantes em termos de patogênese, uma vez que ambas as doenças envolvem inflamação crônica alimentada por citocinas pró-inflamatórias, ruptura do tecido conjuntivo e destruição óssea (CHAPPLE *et al.*; 2009).

Além de vias inflamatórias compartilhadas, periodontite e AR possuem fatores de risco em comum, como tabagismo e envelhecimento, e têm fortes associações epidemiológicas, sorológicas e clínicas. Embora uma relação causal entre essas condições não tenha sido estabelecida, diversos estudos demonstram um aumento na incidência de periodontite em pacientes com AR quando comparados à indivíduos saudáveis (POTIKURI *et al.*; 2012).

Visto isso, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura existente sobre a associação entre periodontite e artrite reumatoide, de modo a analisar as evidências científicas

relacionadas ao assunto, considerando principalmente a severidade e prevalência da periodontite em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura; realizada através de uma pesquisa bibliográfica, na qual foram selecionados artigos situados nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar. As buscas se iniciaram em agosto de 2020 e encerraram-se em junho de 2021. Foram selecionados artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, levando em consideração o conteúdo que abordasse uma associação entre periodontite e artrite reumatoide. Para isso, foram empregadas as seguintes palavras-chave presentes no DeCS: “odontologia”, “periodontite” e “artrite reumatoide”; bem como uma pesquisa do tema “associação entre periodontite e artrite reumatoide”.

Dentre os principais critérios para inclusão dos artigos, pode-se destacar a disponibilidade dos mesmos na íntegra; aqueles que relacionavam diretamente a periodontite e artrite reumatoide, contendo informações relevantes para a elegibilidade do estudo; bem como todos aqueles capazes de contemplar o tema referente à pesquisa.

Foram incluídos estudos publicados entre 1982 e maio de 2021, sendo estes artigos científicos, estudos experimentais/transversais em humanos e animais, ensaio clínico randomizado, relatos de caso e revisões de literaturas. Foram excluídos artigos em que o título e resumo não tinham relação com a busca ou apresentavam-se sem relevância para a pesquisa.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 1. Periodontite

##### 3.1.1 Definição

Clinicamente, a periodontite apresenta-se com alteração de cor, textura e volume da gengiva marginal. Além disso, esta patologia provoca o aumento da profundidade clínica das bolsas periodontais, perda do nível de inserção clínico, sangramento à sondagem, recessão gengival, reabsorção óssea, lesões de furca, aumento da mobilidade dentária e até mesmo podendo levar à perda de elementos dentários. No exame radiográfico, é possível observar redução do suporte ósseo (LINDHE, 2015).

A lesão que inicia o desenvolvimento da periodontite é a inflamação gengival - conhecida como gengivite - a qual se dá em resposta a bactérias patogênicas (CARRANZA, 2002). As características desta doença implicam na mudança de um sulco gengival saudável para uma bolsa periodontal patológica, bem como induzem a formação de placa bacteriana, resultando na inflamação do periodonto, causando perda do nível de inserção clínica e reabsorção óssea alveolar. Sendo assim, a periodontite é caracterizada pela presença de inflamação crônica (HAJISHENGALLIS, 2015).

A periodontite é sempre precedida pela gengivite, mas nem todos os casos de gengivite evoluem para periodontite. Isso ocorre porque a doença periodontal (DP) é resultado da interação entre os mecanismos de defesa do hospedeiro e o biofilme dentário (LINDHE, 2015) e sucede-se quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progredirem até ocorrer a destruição do ligamento periodontal e a migração apical do epitélio de união (ALMEIDA *et al.*; 2006). Portanto, a característica clínica que distingue estas duas condições é a presença de perda de inserção clinicamente detectável (CARRANZA, 2012).

##### 3.1.2 Etiologia

Atualmente, acredita-se que a colonização do biofilme dentário por parte de micro-organismos patogênicos é um dos fatores etiológicos mais influentes da DP. A microbiologia da periodontite é complexa e está relacionada a uma mudança da comunidade microbiana predominantemente Gram-positiva e aeróbia, para uma comunidade bacteriana com prevalência Gram-negativa e anaeróbia (KOZIEL *et al.*; 2014).

Os principais micro-organismos envolvidos na periodontite são *Prevotella intermédia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Porphyromonas gingivalis*, os quais desenvolvem uma ampla variedade de fatores de virulência que permitem a colonização e invasão das bolsas periodontais, causando distúrbios no sistema imune do hospedeiro (KHARLAMOVA *et al.*; 2016). Os lipopolissacarídeos (LPSs), que fazem parte da parede celular das bactérias Gram-negativas, executam um papel essencial na ativação do sistema imune do hospedeiro, provocando a manifestação de diversas citocinas e a consequente reabsorção óssea alveolar (DETERT *et al.*; 2010).

Apesar do biofilme dentário ser um fator crucial na inflamação dos tecidos periodontais (LINDHE, 2015), a sucessão de gengivite para periodontite é fortemente influenciada por fatores do hospedeiro, como a hereditariedade, e por fatores ambientais, como o hábito de fumar, que são igualmente importantes e determinantes para o desenvolvimento e severidade da doença (PAGE *et al.*; 1997).

### 3.1.3 As duas fases da resposta imune

Na fase inicial, quando o quadro clínico ainda é de gengivite, as mudanças patológicas verificadas estão associadas à presença de micro-organismos orais que aderem exclusivamente ao dente ou ao sulco gengival, capazes de desenvolver produtos que causam danos às células epiteliais e do tecido conjuntivo (CARRANZA, 2012). Os micro-organismos expressam metabolitos e toxinas, que acionam uma resposta imunológica, ocorrendo uma interação constante entre as bactérias patogênicas e as células do sistema imune do hospedeiro (LINDHE, 2015).

A segunda fase da resposta imune do hospedeiro é ativada se os mecanismos de defesa do indivíduo forem insuficientes para controlar a inflamação (DETERT *et al.*; 2010). Quando esse processo se estende para os tecidos profundos e causa perda de tecido conjuntivo e de osso alveolar, denomina-se periodontite, resultando em perda de inserção e migração apical do tecido epitelial juncional, levando à formação de bolsas periodontais (LINDHE, 2015).

A manifestação da doença e a sua progressão refletem a interação entre as bactérias, fatores do hospedeiro e ambientais, sendo que a destruição de tecidos se deve à resposta do hospedeiro a um tipo específico de micro-organismo. O aumento da permeabilidade e ulceração do epitélio da bolsa permite o avanço dos produtos microbianos, ocorrendo

produção contínua de citocinas inflamatórias, que perpetuam o processo inflamatório, resultando na destruição de tecido conjuntivo e ósseo (LINDHE, 2015).

#### 3.1.4 Classificação

A elaboração de um sistema de classificação é fundamental para categorizar as doenças e possibilitar a determinação do diagnóstico, tratamento e prognóstico clínico, bem como permitir que os pesquisadores investiguem a etiologia, a patogênese, a história natural e o tratamento (CATON *et al.*; 2018). Ao longo dos anos, foram empregadas diferentes classificações, que se alteraram com o avanço da compreensão sobre a etiologia e patogênese das doenças periodontais (CARRANZA, 2012).

Para isso, ocorreu em Chicago, de 9 a 11 de novembro de 2017 um workshop mundial com o intuito de promover a atualização da nova classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares, o qual foi organizado pela Academia Americana de Periodontia (AAP) e pela Federação Europeia de Periodontia (EFP), reunindo mais de 100 especialistas do mundo todo. Os pesquisadores foram encarregados de atualizar a classificação de Armitage (1999) de acordo com as maiores evidências científicas disponíveis, relacionando ao entendimento atual das doenças e condições periodontais, bem como desenvolverem uma classificação similar para as doenças e condições peri-implantares (TONETTI *et al.*; 2018).

Dentre todas as alterações feitas, destaca-se o fato de se introduzir o conceito de saúde periodontal e de condições/doenças peri-implantares na classificação. Enfatiza-se ainda a substituição dos termos “crônica” e “agressiva” para caracterizar a doença periodontal (DP), passando-se a definir a doença de acordo com seus diferentes estágios e graus (COSTA, 2019). Uma vez que, apesar da importante pesquisa sobre periodontite agressiva desde o workshop de 1999, não há evidências suficientes para conceituar a periodontite agressiva e crônica como duas doenças fisiopatologicamente distintas (FINE *et al.*; 2018).

Com isso, no novo sistema de classificação desenvolvido, as doenças e condições periodontais foram associadas em três grandes grupos: 1. Saúde Periodontal, Doenças e Condições Gengivais; 2. Periodontite; 3. Outras condições que afetam o periodonto - as quais vão se subdividindo. Além disso, foi criado um sistema de classificação para as doenças e condições Peri-implantares, sendo: 1. Saúde Peri-implantar; 2. Mucosite; 3. Peri-implantite; 4. Deficiências nos tecidos Peri-implantares moles e duros (TORQUATO *et al.*; 2019).

A saúde periodontal e a saúde gengival foram definidas de acordo com a presença ou não de perda de inserção clínica, sendo relacionadas como “saúde clínica em um periodonto íntegro” e “saúde clínica em um periodonto reduzido”. No caso da “saúde clínica em um periodonto íntegro”, ou seja, com ausência de perda de inserção, é observado clinicamente profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm, presença de sangramento à sondagem em menos de 10% dos sítios e ausência de perda óssea radiográfica (LANG e BARTOLD, 2018).

Com relação a “saúde gengival em um periodonto reduzido”, é definida em um grupo de pacientes com periodontite estável, ou seja, aqueles que possuem histórico de periodontite, porém foram submetidos a terapia periodontal e tiveram resultados positivos no tratamento, isto é, a inflamação foi eliminada ou consideravelmente reduzida. Portanto, estes pacientes têm perda de inserção, profundidade de sondagem  $\leq 4$  mm, sem sítios com profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm com sangramento à sondagem, sangramento à sondagem em menos de 10% dos sítios e perda óssea radiográfica (LANG e BARTOLD, 2018).

A saúde clínica gengival em um periodonto reduzido também pode ser encontrada em pacientes sem DP, ou seja, aqueles que têm perda de inserção, mas esta não é decorrente da periodontite, como indivíduos que exibem recessão gengival por fatores diversos ou que fizeram procedimentos de aumento de coroa clínica. Estes podem apresentar perda de inserção, profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm, sangramento à sondagem em menos de 10% dos sítios e possível perda óssea radiográfica (LANG e BARTOLD, 2018).

Além disso, foi introduzido o termo “gengivite incipiente”, sendo definida quando somente alguns sítios apresentam-se com leve inflamação, expressando pouca vermelhidão e sangramento à sondagem tardio ao invés de edema e sangramento à sondagem imediato. Essa condição pode ser considerada como parte do espectro de saúde clínica, porém, caso não seja tratada, pode ligeiramente se tornar gengivite localizada (LANG e BARTOLD, 2018).

A periodontite é caracterizada por inflamação mediada pelo hospedeiro que se sucede em perda de inserção periodontal. Pode-se identificar a doença através de evidências como perda de inserção clínica (NIC), a qual é reconhecida a partir de uma avaliação realizada com o uso da sonda periodontal padronizada com referência à junção cimento-esmalte (JCE) em todas as faces do dente (TONETTI *et al.*; 2018).

Conforme a progressão da doença, o NIC é estabelecido com mais firmeza e um diagnóstico de periodontite pode ser definido com maior precisão. Deve-se observar que a inflamação periodontal, geralmente medida como sangramento à sondagem (cl clinicamente

medido como Índice Gengival – IG), é um parâmetro clínico importante em relação à avaliação dos resultados do tratamento da periodontite e do risco residual da doença pós tratamento (TONETTI *et al.*; 2018).

Com base na fisiopatologia, três formas distintas de periodontite foram constatadas: 1. Periodontite Necrosante; 2. Periodontite como manifestação direta de doenças sistêmicas; 3. Periodontite. O diagnóstico diferencial entre ambas é baseado na história e nos sinais e sintomas específicos da periodontite necrosante, assim como na presença ou ausência de uma doença sistêmica incomum que altera definitivamente a resposta imune do hospedeiro (PAPAPANOU *et al.*; 2018; TONETTI *et al.*; 2018).

A periodontite necrosante caracteriza-se por um processo inflamatório do periodonto, apresentando necrose/ulceração da papila interdental, sangramento gengival, halitose, dor e perda óssea rápida. Outros sinais e sintomas relacionados podem incluir formação de pseudomembrana, linfadenopatia e febre (CATON, 2018; HERRERA, 2018; PAPAPANOU, 2018).

Os casos de periodontite como manifestação de doenças sistêmicas devem ser classificados com base na doença sistêmica primária (CATON, 2018). Grande parte das desordens sistêmicas associadas a perdas significativas de tecidos periodontais têm como etiologia fatores genéticos (decorrentes de mutações de genes ou cromossomas). Estas desordens genéticas incluem doenças imunológicas, doenças que danificam a mucosa oral, os tecidos gengivais, e tecido conjuntivo, bem como desordens metabólicas e endócrinas. Porém, parte destas desordens sistêmicas pode ser adquirida, ou pode ainda ter etiologia inflamatória (ALBANDAR, 2018). Algumas síndromes são associadas à instalação precoce e severa da DP, como é o caso da Síndrome de Papillon-Lefèvre (CATON, 2018).

Define-se periodontite como sendo uma “doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do mecanismo de inserção dental”. Portanto, um paciente é diagnosticado com periodontite quando há perda de inserção detectada em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes e perda de inserção de 3 mm ou mais na face vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes. Exclui-se o diagnóstico de periodontite caso a perda de inserção for em decorrência de recessão gengival por origem traumática, cárie dental que se estende até a área cervical do dente, perda de inserção na face distal de um segundo molar associado ao mau posicionamento ou à exodontia de terceiro molar, lesão endoperiodontal drenando através do

periodonto marginal ou por consequência de uma fratura radicular vertical (PAPAPANOU, 2018; TONETTI *et al.*; 2018).

O novo sistema de Classificação das Doenças e Condições Periodontais relaciona a DP segundo o seu estágio, grau e extensão. A classificação de estágios é relacionada de acordo com a severidade da doença. Os estágios da periodontite devem ser definidos pela perda clínica de inserção, denominada como “característica determinante”. Em sua ausência, utiliza-se perda óssea radiográfica. Caso haja “fatores de complexidade” (por exemplo, lesões de furca ou mobilidades avançadas), sobe-se o estágio ao pior cenário encontrado, sendo descrito como “fatores que modificam o estágio” (PAPAPANOU, 2018; TONETTI *et al.*; 2018).

Em pacientes tratados, não haverá diminuição do estágio. Para todos os estágios, deve-se classificar também de acordo com a extensão, podendo apresentar-se como localizada (até 30% dos dentes afetados), generalizada (30% dos dentes ou mais) ou padrão molar/incisivo (PAPAPANOU, 2018; TONETTI *et al.*; 2018). Os estágios são definidos em:

Estágio I - Característica determinante: 1-2 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (< 15%). Características secundárias: profundidade de sondagem de até 4 mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal.

Estágio II - Característica determinante: 3-4 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%). Fatores que modificam o estágio: profundidade de sondagem de até 5mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal.

Estágio III - Característica determinante: 5 mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz. Fatores que modificam o estágio: profundidade de sondagem de 6mm ou mais, com perda dental devido à periodontite em até 4 dentes. Pode ter perda óssea vertical de até 3 mm, lesões de furca grau II ou III e defeito de rebordo moderado.

Estágio IV - Característica determinante: 5 mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz. Fatores que modificam o estágio: perda dental de 5 ou mais dentes devido à periodontite. Além dos fatores de complexidade listados no estágio III, pode ocorrer disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário (mobilidade grau 2 ou 3), defeito de

rebordo grave, problemas mastigatórios, menos de 20 dentes remanescentes (10 pares de antagonistas).

Já o grau representa as evidências, ou o risco, de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica. Primeiramente, todo paciente com periodontite deve ser considerado como “grau B”, o qual irá sendo alterado para “A” ou “C” a partir de evidências diretas de progressão ou evidências indiretas. Após a determinação da graduação da periodontite através da evidência de progressão, o grau pode ser alterado pela presença de fatores de risco como tabagismo e diabetes mellitus.

Grau A – progressão lenta. Característica determinante: evidência direta de não progressão de perda de inserção por 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de até 0,25 mm. Características secundárias: pacientes com grande acúmulo de biofilme, porém com pouca destruição periodontal. Fatores de risco que podem modificar a graduação: sem fatores de risco (tabagismo ou diabetes mellitus).

Grau B – progressão moderada. Característica determinante: evidência direta de progressão inferior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de 0,25-1 mm. Características secundárias: destruição compatível com acúmulo de biofilme. Fatores de risco que podem modificar a graduação: fumantes abaixo de 10 cigarros ao dia ou HbA1c < 7% em pacientes com diabetes mellitus.

Grau C – progressão rápida. Característica determinante: evidência direta de progressão igual ou superior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano superior a 1 mm. Características secundárias: a destruição excede ao esperado para a quantidade de biofilme. Padrões clínicos específicos sugerem períodos de rápida progressão e/ou acometimento precoce da doença (por exemplo, padrão molar/incisivo e ausência de resposta esperada às terapias de controle do biofilme). Fatores de risco que podem modificar o grau: tabagismo (10 ou mais cigarros/dia) ou pacientes com diabetes mellitus - HbA1c igual ou superior a 7% (PAPAPANOU, 2018; TONETTI *et al.*; 2018).

### 3.1.5 Tratamento

O tratamento mais utilizado para periodontite e considerado “padrão-ouro” é a raspagem e alisamento radicular (RAR), entretanto, esse procedimento pode ter limitações em casos de doença grave (BEREZOW e DARVEAU, 2011). Terapias auxiliares para RAR, como o uso de antibióticos, foram propostas ao longo dos anos (MOMBELLI, 2018; TEKCE *et al.*; 2015). A associação de Amoxicilina e Metronidazol administradas em curto prazo

juntamente com RAR, em pacientes com profundidade de bolsa periodontal de 6 mm ou mais, tem gerado resultados clinicamente significativos (ZANDBERGEN *et al.*; 2016).

A Azitromicina também demonstrou melhorar os índices clínicos quando usada como auxiliar da RAR. (ZHANG *et al.*; 2016; BUSET *et al.*; 2015). Quando a terapia inicial não-cirúrgica com RAR e outros adjuvantes não resolve a periodontite durante a reavaliação, a terapia cirúrgica periodontal é indicada. A terapia cirúrgica demonstrou ser benéfica em uma profundidade média de sondagem de 5,4 mm (HEITZ-MAYFIELD e LANG, 2013). A cirurgia óssea demonstrou melhorar o ganho de nível de inserção clínica (NIC) em comparação com RAR em bolsas periodontais mais profundas de 7 mm ou mais (MAILOA *et al.*; 2015).

## **3.2 Artrite reumatoide**

### **3.2.1 Definição**

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória e crônica, de etiologia desconhecida (FAUCI *et al.*; 2013), que atinge todas as idades e ambos os sexos, apresentando na maior parte dos casos uma evolução progressiva, destrutiva e deformante (VAZ, 2000). É apontada como uma doença autoimune devido à presença de auto-anticorpos, como o fator reumatoide e o anticorpo anti-proteínas citrulinadas (ACPA), que podem preceder as manifestações clínicas em vários anos (ALETAHA *et al.*; 2010).

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, crônica e sistêmica, com envolvimento articular mais frequente (WATTS *et al.*; 2013). Ocorre em todo o mundo e afeta todos os grupos étnicos, atingindo cerca de 1% da população adulta nos países ocidentais (JUDAS, 2006). Há evidências de que a incidência total tem diminuído nas últimas décadas, enquanto a prevalência tem permanecido a mesma, uma vez que os pacientes vivem mais tempo (FAUCI *et al.*; 2013).

Estudos realizados em países da América Latina e em África demonstram uma maior predominância da doença em mulheres quando comparado com os homens, com uma relação de 6-8:1. Várias teorias foram sugeridas para explicar esta preponderância, centrando-se a sua maioria no papel do estrogênio no aumento da resposta imunológica (FAUCI *et al.*; 2013).

Segundo o Estudo Epidemiológico de Doenças Reumáticas em Portugal, apresentado em 2014, a incidência da artrite reumatoide em Portugal é de 0,7% (1,1% mulheres e 0,3% homens) e os pacientes com AR, quando comparados a outros pacientes reumáticos,

apresentam maior incapacidade funcional e pior qualidade de vida (REUMA CENSUS, 2014).

### 3.2.2 Etiologia

A artrite reumatoide é uma doença de etiologia ainda desconhecida (JUDAS, 2006), considerada complexa e multifatorial, onde múltiplos fatores atuam em conjunto, de modo a causar manifestações patológicas (SCHER *et al.*; 2012). Os fatores genéticos são muito importantes na sua determinação e os fatores imunológicos na sua patogenia (JUDAS, 2006).

Apesar de certos genes contribuírem para a suscetibilidade da artrite reumatoide, estes parecem requerer fatores ambientais (como tabaco, hormônios e infecção) para explicar as diferenças de incidência da doença (SCHER *et al.*; 2012).

### 3.2.3 Patogêneses

As doenças autoimunes são caracterizadas pelo desenvolvimento de uma inflamação crônica, como resultado de uma diminuição da tolerância imunológica, levando ao dano tecidual, que eventualmente se torna severo o suficiente para causar sintomas (WATTS *et al.*; 2013).

O mecanismo de patogênese da inflamação sinovial na artrite reumatoide é o resultado de uma interação combinada entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos, que promovem uma desregulação do sistema imune e a quebra da tolerância imunológica. Não são ainda totalmente conhecidos os mecanismos exatos que desencadeiam os eventos iniciais e quais os fatores genéticos e ambientais que perturbam o sistema imune (FAUCI *et al.*; 2013).

Na artrite reumatoide, o estágio inicial pré-clínico caracteriza-se pela quebra da tolerância imunológica, uma vez que são encontrados anticorpos como fator reumatoide e antiproteínas citrulinadas na corrente sanguínea dos pacientes, muito tempo antes das manifestações clínicas (FAUCI *et al.*; 2013). A presença de peptídeos citrulinados tem sido considerada uma grande influente no desenvolvimento da patologia (CLIFTON e MONI, 2013). A enzima peptidilarginina deaminase (PAD) estimula a conversão de resíduos de arginina em resíduos de citrulina nas proteínas, fazendo com que ocorra a citrulinização da proteína e com isso a modificação da sua estrutura e função (RODRIGUEZ *et al.*; 2010).

Em pacientes que irão desenvolver artrite reumatoide, há uma ruptura na tolerância imunológica para as proteínas citrulinadas, que são geralmente toleradas pelo sistema

imunológico. O sistema imune começa, assim, a expressar anticorpos anti-proteínas citrulinadas, que reconhecem diferentes matrizes proteicas, direcionados às proteínas citrulinadas.

Há evidências de que, numa fase inicial, antes de manifestações clínicas, os anticorpos anti-proteínas citrulinadas encontram-se na corrente sanguínea, sem atingir a articulação sinovial e as proteínas citrulinadas. Aspectos ambientais interagem com outros fatores promovendo a inflamação na artrite reumatoide (FAUCI *et al.*; 2013).

Para os ACPA atingirem a articulação sinovial, é preciso que ocorra dano na articulação, podendo ter origem mecânica ou microbiana. Na presença de inflamação são reunidas células dendríticas, células T, macrófagos e mastócitos.

A artrite reumatoide desenvolve-se a partir de processos que abrangem a apresentação do complexo ACPA às células dendríticas, que, por sua vez, o apresentam a células T para produção de auto anticorpos (WATTS *et al.*; 2013). O sistema imune, não legitimando o complexo imune ACPA, vai gerar uma resposta inflamatória aguda, resultando no aumento da vasodilatação e conseqüente aumento de fluxo sanguíneo para a área afetada, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento leucocitário (WATTS *et al.*; 2013).

Na artrite reumatoide, através de mecanismos de contato celular e libertação de mediadores, a ativação de células T estimula os macrófagos e os fibroblastos sinoviais a expressar mediadores pró-inflamatórios e proteases, que desencadeiam uma resposta à inflamação sinovial e à destruição de cartilagem e osso (FAUCI *et al.*; 2013).

#### 3.2.4 Tratamento

Para interromper a destruição da articulação e prevenir resultados piores, os médicos devem usar drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) assim que o diagnóstico clínico da doença for estabelecido, idealmente nos primeiros 3 meses do início dos sintomas, em busca da menor atividade da doença (SCOTT *et al.*; 2010); (MOTA *et al.*; 2012); (SINGH *et al.*; 2016). Para isso, a atividade da doença deve ser medida e documentada a cada visita e, caso o paciente não tenha atingido a meta desejada, devem ser feitos os ajustes terapêuticos necessários para alcançá-la. Qualquer coisa diferente de atingir o objetivo terapêutico deve ser interpretada como uma resposta insuficiente e requer medidas complementares para alcançá-la (SMOLEN *et al.*; 2014); (SINGH *et al.*; 2016).

Foi demonstrado que monitorar de perto a atividade inflamatória, com modificações dinâmicas da terapia na tentativa de atingir um objetivo terapêutico pré-definido no menor

tempo possível, melhora significativamente o prognóstico clínico, funcional e radiológico da AR, tanto em curto quanto em longo prazo, independente do tratamento farmacológico aplicado (MONTI *et al.*; 2015). O nível de atividade da doença pode ser clinicamente estimado pelo escore de atividade da doença de 28 articulações (DAS28), uma pontuação que inclui parâmetros objetivos (número de articulações inchadas e taxa de sedimentação de eritrócitos) e subjetivos (número de articulações doloridas e avaliação global da saúde do paciente usando um análogo visual escala) (SALAF *et al.*; 2011); (VERMEER *et al.*; 2013).

O tratamento farmacológico da AR deve controlar rigidamente a inflamação com o objetivo de baixa atividade da doença ou remissão (SPARKS, 2019). O uso de medicamentos está indicado para pacientes com evidência clínica ou radiológica de fratura por fragilidade; presença de osteoporose densitométrica e em pacientes que receberão tratamento prolongado com GLC (5mg / dia de prednisona ou equivalente por mais de 3 meses) (PEREZ *et al.*; 2011). Os DMARDs mais usados são Metotrexato, Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Leflunomida e Terapia tripla (consiste na terapia combinada com metotrexato, hidroxicloroquina e sulfassalazina) (SPARKS, 2019).

Os AINEs são indicados em quase todos os casos nas fases iniciais da AR para obter rápido alívio dos sintomas e uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, mas não modificam o curso da doença. Eles devem ser usados apenas quando absolutamente necessário, sempre na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível. Antes de usar um AINE, o risco cardiovascular e gastrointestinal do paciente deve ser estratificado e a necessidade de estratégias de prevenção deve ser avaliada (LANAS *et al.*; 2014). Nenhum AINE demonstrou ser superior a outro. Os inibidores seletivos da ciclooxigenase2 (COXIB) têm um melhor perfil de segurança gastrointestinal, mas não a segurança renal ou cardiovascular. Não é recomendado o uso de 2NSAIDs simultaneamente, uma vez que não aumenta a eficácia e, em vez disso, aumenta a toxicidade (GARCIA *et al.*; 2013).

### 3.3 Associação entre periodontite e artrite reumatoide

Muitos estudos indicam que existem associações significativas entre doença periodontal e doenças reumáticas. Em particular, a artrite reumatoide como uma doença articular inflamatória crônica mostra inúmeras características e processos patogênicos que têm semelhanças com a DP.

Em Julho de 1998, a *American Academy of Periodontology* sugeriu que as infecções orais podem desempenhar um papel importante em desordens que envolvem outras partes do corpo. Atualmente, é aceito que a condição oral possui uma relação direta com a saúde sistêmica e que uma saúde oral deficiente pode ocorrer, simultaneamente, com doenças sérias e/ou predispor para patologias sistêmicas (PIZZO *et al.*; 2010).

A periodontite e a artrite reumatoide são associadas desde o início do século XIX, quando o médico e político Benjamin Rush afirmou que a exodontia total dos elementos dentários seria a cura para a artrite reumatoide (PERSSON, 2012). Com isso, essa terapia tornou-se comum no início do século XX, promovendo a teoria de infecção focal e a eliminação dentária. Em 1952, a *American Medical Association* clarificou que esta prática não é baseada em evidência científica e que a extração de todos os dentes não deve ser considerada como uma abordagem terapêutica da artrite reumatoide (BARATA, 2016).

O primeiro conceito de relação entre a periodontite e a artrite reumatoide foi sugerido, em 1964, por Liubomorova (FARQUHARSON *et al.*; 2012). Os mecanismos inflamatórios comuns seriam uma das hipóteses mais amplamente descritas na literatura (SNYDERMAN e MCCARTHY, 1982, apud FARQUHARSON, BUTCHER e CULSHAW, 2012).

Pacientes com AR ativa há muito tempo têm uma prevalência significativamente maior de DP e formas mais severas de doença periodontal quando comparados com indivíduos saudáveis (PISCHON *et al.*; 2008; ROSENSTEIN *et al.*; 2004). Assim como pacientes diagnosticados com DP têm uma incidência maior de AR do que os pacientes sem Periodontite (GEORGIU *et al.*; 2004).

Os dados do Terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) apresentam uma associação significativa entre AR e DP na população dos Estados Unidos (PABLO *et al.*; 2008). Em pacientes portadores de AR, foi encontrada uma correlação significativa na perda de dentes e perda óssea alveolar, podendo representar vários aspectos da saúde periodontal (LAGERVALL *et al.*; 2003).

### 3.3.1 *Porphyromonas gingivalis* como fator etiológico da artrite reumatoide

A hipótese de que bactérias periodontais podem estimular o desenvolvimento da artrite reumatoide tem sido sugerida e estudada por diversos autores. Estes já foram analisados por meio de estudos *in vitro* (QUIRKE *et al.*; 2014; WEGNER *et al.*; 2010), em animais (BARTOLD *et al.*; 2010; MARESZ, 2013; CHUKKAPALLI *et al.*; 2016) e em humanos (ROSENSTEIN *et al.*; 2004; HITCHON, 2010; ARVIKAR *et al.*; 2013).

A presença de ACPA durante o desenvolvimento da artrite reumatoide é um dos indicativos da associação e há evidências de que esta doença se desenvolve contra proteínas parcialmente alteradas por enzimas bacterianas (KAUR, WHITE e BARTOLD, 2013). A *P. gingivalis* foi a bactéria que despertou maior interesse nos estudiosos, uma vez que é, até então, o único procariota conhecido capaz de expressar a PAD, uma enzima capaz de converter os resíduos de arginina em citrulina, induzindo alterações na estrutura e função das proteínas (BRUSCA, ABRAMSON e SCHER, 2014), promovendo a citrulinização das proteínas do hospedeiro e a produção de auto antígenos (anticorpos anti-CCP) (RODRIGEZ *et al.*; 2010).

Outro fator de virulência da *P. gingivalis* é a expressão de uma protease extracelular, a *gingipains*, que tem a capacidade de destruição do colágeno, interromper a cascata de coagulação, degradar e modificar imunoglobinas e citocinas (KHARLAMOVA *et al.*; 2016) e se beneficiar da resposta do sistema inato do hospedeiro (LINDHE, 2015).

A *P. gingivalis* é uma bactéria Gram negativa, anaeróbia e oportunista, muito reconhecida pelo seu papel no desenvolvimento de inflamações crônicas e severas nos tecidos orais, conseguindo replicar-se e sobreviver no epitélio oral, enquanto evita o sistema imune do hospedeiro, por longos períodos de tempo (GOKYU *et al.*; 2014). Tem a capacidade de comprometer a integridade epitelial, invadir as células endoteliais humanas, influenciar a transcrição e a síntese de proteínas (DETERT *et al.*; 2010) e tem sido apontada como um importante fator na patogênese da artrite reumatoide (OKADA, 2013).

Existem evidências de que esta bactéria pode estar envolvida na perda de tolerância imunológica ou na amplificação da resposta autoimune, podendo levar à fase inicial da artrite reumatoide, em indivíduos geneticamente suscetíveis (PIZZO *et al.*; 2010). Foi referido que, *in vitro*, esta bactéria promove a apoptose de condrócitos e, em estudos animais, induz lesões inflamatórias crônicas extra sinoviais, que cooperam para o desenvolvimento da AR (OKADA, 2013).

### 3.3 Papel das infecções orais e resposta imune

O tratamento bem-sucedido da artrite reumatoide através do uso de antibióticos para eliminar infecções bacterianas anaeróbias aponta para o envolvimento dessas bactérias na etiopatogenia da AR (OGRENDIK, 2009). A hipótese de que as infecções orais desempenham um papel na patogênese da AR pode ser apoiada pela detecção de DNA bacteriano de anaeróbios e altos títulos de anticorpos contra essas bactérias no soro e no

líquido sinovial de pacientes com AR nos estágios iniciais e posteriores da doença (MOEN, 2006).

As bactérias altamente patogênicas da flora oral podem gerar uma bacteremia crônica capaz de danificar órgãos distantes como articulações e endocárdio (WEGNER, 2010). Patógenos periodontais, como *P. gingivalis*, têm a capacidade de prejudicar a integridade do epitélio, invadir células do endotélio humano e influenciar a transcrição e a síntese de proteínas (LUNDBERG, 2008). Dessa forma, isso indica que os patógenos periodontais têm acesso sistêmico direto à circulação sanguínea (LU, 2009).

Os exames de pacientes com AR evidenciam um aumento do número de anticorpos específicos e do DNA dessas bactérias no sangue e líquido sinovial (MIKULS, 2009). A *P.gingivalis* é capaz de invadir condrócitos (células presentes no tecido cartilaginoso) primários humanos, que foram isolados das articulações dos joelhos, e induzir efeitos celulares e, como consequência, levar ao atraso da progressão do ciclo celular e ao aumento da apoptose (morte) celular nesses condrócitos (PISCHON *et al.*; 2008 apud DETERT *et al.*; 2010).

### 3.3.2 *P. gingivalis* e o fator reumatoide

O fator reumatoide (FR) foi encontrado na AR e em outras doenças inflamatórias crônicas, incluindo doença periodontal. O FR pode ser verificado na gengiva, na placa subgengival e no soro de pacientes com DP (ROSENSTEIN, 2004). Além disso, pacientes soropositivos com DP apresentaram índices aumentados de anticorpos IgG e IgM contra microrganismos orais quando comparados com pacientes soronegativos com DP (MCGRAW, 1999).

O FR de pacientes soropositivos mostra uma reação cruzada com epítomos (menor porção de antígeno com potencial de gerar a resposta imune) bacterianos orais (THÉ, 1996). A proteinase de *P. gingivalis* é responsável pelo desenvolvimento do epítomo na região Fc. As proteinases são consideradas importantes fatores de virulência, visto que possibilitam o crescimento de *P. gingivalis* e levam à degradação do tecido do hospedeiro (POTEMPA, 2000).

Foram identificadas as sequências de aminoácidos de lisina e arginina para as regiões Fc da molécula de IgG (BONAGURA *et al.*; 1993). Uma vez que *P. gingivalis* decompõe lisina e arginina em particular e os domínios IgG3, CH2 e CH3 são processados pela proteinase *P. gingivalis*, eles assumem um papel fundamental na produção de FR de células reumatoides (MARTIN, 1994). Um estudo atual de pacientes com AR avaliou a prevalência e

a gravidade da DP e sua relação com a atividade e gravidade da doença de AR. Pacientes com osteoartrite (OA) serviram como controles. A DP foi mais comum e grave em pacientes com AR quando comparada com pacientes com OA. Embora aparentemente não relacionado à atividade da doença, a própria presença desses autoanticorpos parece ser altamente relevante em associação à patogênese da doença AR e à ocorrência de desfechos ruins (DISSICK, 2010).

### 3.3.3 Mecanismos fisiopatológicos

Há evidências de que a periodontite e a artrite reumatoide partilham mecanismos fisiopatológicos (RODRIGUEZ *et al.*, 2010). As duas patologias são caracterizadas pela presença de lesões inflamatórias crônicas, adjacentes a estruturas ósseas, com consequente destruição de tecido conjuntivo e ósseo (KINANE *et al.*, 2011).

Uma das principais diferenças entre a artrite reumatoide e a periodontite, é que a primeira é uma doença autoimune e a segunda uma doença infecciosa. Porém, a periodontite é também caracterizada por uma resposta autoimune contra os componentes tecidulares. Ambas apresentam uma fase de transição - de gengivite para periodontite, e de fase pré-articular para manifestações clínicas da artrite reumatoide - e fases de remissão e exacerbação (KINANE *et al.*, 2011).

A DP e a AR apresentam um perfil de citocinas comum, que consiste em níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , e níveis baixos de citocinas que suprimem a resposta imuno-inflamatória, como a IL-10. Estas citocinas, associadas a níveis baixos de inibidores de metaloproteinases e a níveis elevados de MMPs e PGE2, estão associados a Periodontite ativa (BARTOLD, MARSHALL e HAYNES, 2005).

Estudos realizados ao fluido crevicular de pacientes saudáveis e com periodontite evidenciaram que o aumento do RANK foi uma característica específica da periodontite, estando ausente tanto nos indivíduos saudáveis, quanto nos com gengivite (BOSTANCI *et al.*, 2007). Doenças como a artrite reumatoide e a periodontite predisõem para a reabsorção óssea osteoclástica, por produção de citocinas pro-inflamatórias como IL-1 e TNF- $\alpha$  (SRINIVASAN, 2013).

Relação entre a ativação osteoclástica e o dano vascular e formularam a hipótese de que a DP e a AR partilham mecanismos moleculares comuns no complexo RANK, OPG e TRAIL, em que a diminuição da OPG leva a uma redução da proteção vascular. Pelo contrário, o aumento dos níveis de RANKL e TRAIL, associados aos tecidos inflamados,

pode resultar em dano vascular e na ativação de osteoclastos e consequente reabsorção óssea (BARTOLD *et al.*; 2005).

O Modelo "*Two-hit*" de exacerbação mútua de associação entre a periodontite e as doenças sistêmicas, incluindo a artrite reumatoide, foi proposto por Golub *et al.*; (2006), e em 2015, Payne *et al.*; publicaram uma versão alterada desta hipótese. Atualmente, é reconhecido que a periodontite e a artrite reumatoide, quando suficientemente severas ou após duração considerável, estão associadas com inflamação sistêmica, caracterizada por níveis elevados de proteínas de fase aguda e outros mediadores inflamatórios (PAYNE *et al.*; 2015).

O primeiro "*hit*" envolve o biofilme periodontal e as suas toxinas, que induzem uma resposta inflamatória local, caracterizada pelo aumento da produção de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e proteinases (MMP-8, MMP-9). O segundo "*hit*" envolve uma doença como a AR que, como a periodontite, induz inflamação sistêmica caracterizada por níveis elevados de proteínas de fase aguda (proteína C reativa) e de outros mediadores (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MMP-8, MMP9) (PAYNE *et al.*; 2015; BAUMAN, 2015).

O aumento da inflamação sistêmica e da resposta inflamatória pode levar ao aumento da circulação de mediadores inflamatórios sistêmicos, como a proteína C reativa, citocinas, metaloproteinases matriz e TNF- $\alpha$ , que podem estimular células sinoviais e do periodonto a mediar a destruição de tecido conjuntivo (KAUR, WHITE e BARTOLD, 2013).

Há evidências de que estas citocinas estimulam células da membrana sinovial e do periodonto a produzir MMPs, mediando a destruição de tecido conjuntivo e a indução da diferenciação e ativação dos osteoclastos e, consequente, reabsorção óssea (LOTZ *et al.*, 1995; MCGEE *et al.*, 1998).

Vários estudos demonstraram que o tratamento periodontal não-cirúrgico reduz os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e proteína C reativa e modera também a atividade da artrite reumatoide, em pacientes com periodontite moderada/severa (D'AIUTO *et al.*, 2005; RIBEIRO, LEÃO e NOVAES, 2005).

#### **4. RESULTADOS**

Foram encontrados 16 estudos clínicos relacionando periodontite à artrite reumatoide. Dentre as bases de dados operadas para a realização da pesquisa estão PubMed- do qual foram empregados 11 artigos; Google scholar, Scielo e LILACS. Destes, 1 caracterizavam-se como ensaios clínicos randomizados, 5 estudos transversais, 5 eram do tipo caso-controle, 1 revisões sistemáticas e 4 revisões sistemáticas e meta-análise (Tabela 1).

Dos estudos selecionados, pode-se observar que grande parte evidenciou uma associação entre periodontite e AR. No ensaio clínico randomizado não foi constatada uma associação, enquanto nos estudos de caso-controle, apenas dois não reconheceram uma ligação entre ambas as doenças, enquanto três afirmaram o contrário; já nos estudos transversais encontrados, três relataram associação entre as doenças, um deles não evidenciou influência e um sugere mais estudos sobre o assunto. Ainda assim, de cinco revisões-sistemáticas, sendo quatro delas, com meta-análise, três apontaram para uma relação entre as patologias, enquanto duas sugerem mais estudos para concretizar a associação.

## 5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica dos estudos realizados acerca da relação entre periodontite e a artrite reumatoide. Foram encontrados 19 artigos de 8 países, dentre eles, 2 ensaios clínicos randomizados, 6 estudos transversais, 5 estudos do tipo caso-controle, 2 revisões sistemáticas e 4 revisões sistemáticas e meta-análise. Destes, a maioria apontou que a periodontite tem relação significativa com a AR, com o total 12 artigos. Entretanto, 4 pesquisas apresentaram um resultado diferente, alegando que não há relação entre ambas; ainda assim, 3 sugerem um maior número de pesquisas relacionadas à área.

Tanto a artrite reumatoide (AR) quanto a doença periodontal (DP) podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos comuns que se caracterizam por inflamação crônica resultando na reabsorção óssea das estruturas de suporte ou alterações das pequenas articulações do corpo (LOYOLA, 2010).

Patógenos periodontais, como *Porphyromona gingivalis*, são capazes de produzir a citrulinação de proteínas do hospedeiro, mediada pela Peptidil Arginina Desiminase (PAD), transformando-as em antígenos (WEGNER, 2010). Esse processo tem a capacidade de danificar a integridade do epitélio, acometendo células do endotélio humano e influenciando a transcrição e a síntese de proteínas. Dessa forma, as bactérias periodontais têm acesso sistêmico imediato à circulação sanguínea (BA, 2008); (LU, 2009).

Através de uma análise referente aos exames de pacientes com AR, pode-se observar um aumento do número de anticorpos específicos bem como do DNA dessas bactérias no sangue e no líquido sinovial (MIKULS, 2009). Recentemente, foi evidenciado que *P. gingivalis* é capaz de invadir condrócitos humanos primários que foram isolados das articulações do joelho e induzir efeitos celulares. Como consequência desta invasão, *P. gingivalis* causa um atraso na progressão do ciclo celular e um potencial aumento da apoptose celular nesses condroncitos (PISCHON, 2003).

Foi realizado um estudo transversal com 40 voluntários a fim de investigar a saúde periodontal de pacientes com AR em relação à microbiota oral, mediadores inflamatórios orais/sistêmicos e atividade da doença AR. Em seus achados, a maioria dos pacientes com AR tinha periodontite moderada/grave e essa forma grave da doença estava significativamente associada à positividade do ACPA, perfil microbiano subgingival alterado e níveis aumentados de mediadores inflamatórios sistêmicos e orais (ERIKSSON *et al.*; 2019).

Outro estudo transversal avaliado, teve como objetivo analisar os níveis de anticorpos anti-CCP e o estado periodontal em quarenta e quatro pacientes com AR. Este, apontou como resultado a maioria dos pacientes com AR sendo positiva para anticorpos anti-CCP e apresentando gengivite generalizada (MOHAMAD *et al.*; 2018). Um estudo transversal feito para avaliar uma possível associação entre punho e destruição periodontal na artrite reumatoide. Dos 147 pacientes, foi observada uma associação entre o punho e a destruição do osso periodontal em 63 pacientes tiveram destruição de punho e periodontal, 31 tiveram destruição de punho sozinha, 20 tiveram destruição periodontal sozinha e 33 não tiveram destruição em nenhum dos locais (MAROTTE *et al.*; 2005).

Um estudo transversal foi realizado para descrever o componente bacteriano do microbioma subgengival em pacientes com AR e relacioná-lo à atividade da doença de AR e ao estado periodontal 78 pacientes com AR estabelecida foram examinados. AR ativa foi diagnosticada em 58% dos pacientes e periodontite em 82% (leve: 9%, moderada: 55%, grave: 18%). Estudos longitudinais devem ser conduzidos para elucidar a relação entre a dinâmica da doença de AR e o microbioma subgengival (BEYER *et al.*; 2018).

Outro estudo transversal com 164 pacientes, visando avaliar a associação entre parâmetros periodontais relacionados com a gravidade da DP e a presença e níveis de anticorpos anticitrulinados (ACPAs) em pacientes com AR, pode concluir que há uma associação significativa entre a presença de anticorpos anti-CCP e a gravidade dos resultados periodontais, como nível de inserção clínica, índice de placa e profundidade de bolsas  $\geq 5$  mm (FEBLES *et al.*; 2020).

Mais um estudo transversal foi analisado, sendo este com o intuito de investigar a associação entre artrite reumatoide e periodontite, com ênfase especial no papel dos fármacos anti-reumáticos na saúde periodontal. Para isso, 124 participantes foram recrutados para exames odontológicos e médicos: 53 eram pacientes com AR aguda usando medicamento antirreumático modificador da doença precoce (DMARD), 28 eram pacientes com AR crônica com resposta insuficiente aos medicamentos convencionais. Os controles foram 43 participantes pareados por idade, gênero e comunidade. A periodontite moderada estava presente em 67,3% dos pacientes com AR aguda, 64,3% dos pacientes com AR crônica e 39,5% dos participantes controle. Não houve associação entre o tratamento anti-reumático e os parâmetros periodontais (ÄYRÄVÄINEN *et al.*; 2017).

Em um estudo de caso-controle, 126 pacientes com AR foram selecionados juntamente com 249 indivíduos controle sem manifestações de AR. O diagnóstico de

periodontite foi mais comum no grupo com AR (61,1%) do que no grupo controle (33,7%), resultando em uma associação da AR ao diagnóstico de periodontite (RENVERT *et al.*; 2020). Outro estudo de caso-controle, contendo 187 pacientes com diagnóstico de AR e 157 pacientes controle sem AR, avaliou a atividade e a gravidade da doença a fim de verificar uma possível associação entre periodontite e AR. Em comparação com os controles, todos os parâmetros relacionados ao estado periodontal foram significativamente piores em pacientes com AR. Visto isso, foi demonstrada uma associação significativa entre AR e periodontite, especificamente quando relacionada à gravidade da periodontite e a atividade da doença AR (LOZANO *et al.*; 2019).

Em contrapartida, um estudo de caso-controle incluiu 6.682 participantes- 2.740 indivíduos com diagnóstico de AR e 3.942 controles. Os registros dentários confirmaram 90% dos diagnósticos de periodontite entre os casos de AR e 88% entre os controles. Entretanto, os dados verificaram que o tabagismo e o envelhecimento são fatores de risco para periodontite, tanto nos pacientes com AR quanto nos controles. Com isso, não foram observadas diferenças significativas na prevalência de doença periodontal entre casos de AR e controles (ERIKSSON *et al.*; 2016).

Mais um estudo de caso-controle, incluído nesta revisão, avaliou 39 pacientes com AR e 22 indivíduos saudáveis. Os pacientes com AR tinham menos dentes, maior prevalência de locais com placa dentária e maior frequência de locais com perda avançada de inserção. Com base nos resultados, sugere-se que existe uma associação entre doença periodontal e AR (ISHI *et al.*; 2008).

Em um estudo do tipo caso-controle o objetivo foi avaliar a densidade óssea alveolar (DOA) na região dos primeiros molares superiores em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) e compará-la a de controles sistemicamente saudáveis. Como objetivos secundários, a influência da medicação e a atividade de doença reumática na DOA foram avaliadas, além da correlação entre a DOA e os parâmetros clínicos periodontais e reumatológicos. Para isso, foram incluídos neste estudo 16 pacientes com AIJ (seis meninos e dez meninas) e 11 controles (seis meninos e cinco meninas). A DOA foi menor nos pacientes com AIJ e não foi influenciada pela medicação nem pela atividade da AIJ, e não apresentou correlação com os parâmetros clínicos periodontais e reumatológicos (SILVA *et al.*; 2012).

Um ensaio clínico randomizado, com intuito de avaliar a associação entre periodontite e controle inadequado da doença em pacientes com artrite reumatoide, contou com um total de 111 pacientes com AR recebendo terapia biológica por pelo menos 3 meses. Dos 111

pacientes, 84 (75,7%) tinham periodontite, dos quais 37 (44,0%) receberam tratamento periodontal. Trinta e quatro (40,5%) dos pacientes com periodontite tinham o controle inadequado da doença; 12 (32,4%) dos pacientes tratados com periodontite e 22 (46,8%) dos pacientes não tratados tinham controle inadequado da doença, respectivamente. Este estudo prospectivo de centro único falhou em demonstrar uma correlação consistentemente positiva entre periodontite e controle inadequado da doença em pacientes com AR recebendo tratamento biológico (CHEN *et al.*; 2019).

Outro ensaio clínico randomizado, com o objetivo de avaliar se *Porphyromonas gingivalis* - periodontite induzida - agrava o modelo de artrite induzida por antígeno (AIA) e se esse efeito é dependente da via de sinalização Th17 / IL-17, observou que nenhuma influência da artrite induzida experimentalmente foi encontrada na reabsorção do osso alveolar induzida por *P. gingivalis*. No entanto, camundongos com artrite induzida experimentalmente que foram expostos a *P. gingivalis* apresentaram maior lesão articular e frequências Th17 maiores quando comparados a camundongos não infectados. O agravamento da artrite por periodontite foi acompanhado por aumento da produção de TNF e IL-17 e infiltração de neutrófilos articulares, enquanto o agravamento da artrite e alterações na infiltração de neutrófilos estavam ausentes em camundongos deficientes em IL-17RA (AQUINO *et al.*; 2017).

Em uma revisão sistemática e meta-análise, realizada para avaliar se a periodontite representa um fator de risco para AR, foram analisados treze estudos, incluindo um total de 7.06611 pacientes com periodontite e 349983 controles. A análise de risco de AR entre a periodontite e os controles indicou que os pacientes no grupo com periodontite tiveram um risco 69% maior de AR do que as pessoas no grupo controle (QIAO *et al.*; 2020). Outra revisão sistemática e meta-análise, visando avaliar a influência do tratamento periodontal sobre a atividade da doença artrite reumatoide, no qual foram incluídos quatro artigos, mostrou que o tratamento periodontal não cirúrgico esteve associado a uma redução significativa no DAS-28 em pacientes com artrite reumatoide, sugerindo que a melhoria na condição periodontal é benéfica a esses pacientes (CALDERARO *et al.*; 2017).

Uma revisão sistemática e meta-análise, com o objetivo de avaliar sistematicamente as evidências sobre a associação entre AR e PD em termos de resultados clínicos e laboratoriais, incluiu o total de 6 estudos de caso-controle, dos quais as meta-análises não revelaram nenhum efeito substancial da AR na profundidade de sondagem e no nível de inserção clínica de pacientes com periodontite quando comparados aos controles. Ao contrário, a DP foi

associada a uma atividade da doença de AR substancialmente pior, conforme avaliado por um aumento no escore DAS28. Portanto, concluiu que há evidências consistentes sugerindo que a DP está associada a uma pior atividade clínica da AR, conforme avaliado pelos escores do DAS28, ao passo que os pacientes com AR não apresentam piora nos desfechos clínicos da DP (HUSSAIN *et al.*; 2020).

Em uma revisão sistemática e meta-análise com o intuito de verificar se a periodontite representa um fator de risco para AR, nove estudos foram considerados elegíveis e destes, sete sugeriram uma associação entre doenças pelos perfis pró-inflamatórios comuns. A análise combinada de 3 artigos mostrou uma maior prevalência de AR para pessoas com periodontite do que os controles. A periodontite pode representar um fator de risco para AR pela hereditariedade, infecção bacteriana e perfil pró-inflamatório compartilhado entre as duas doenças. Embora a maioria dos estudos eletivos relate associação entre periodontite e AR, a análise quantitativa mostrou alta heterogeneidade, levando à necessidade de novos estudos (FERREIRA *et al.*; 2019).

Em uma revisão da literatura, foi discutido criticamente os resultados de estudos epidemiológicos, sorológicos, clínicos e experimentais que exploram as ligações entre a periodontite e a AR, concluindo a associação entre as doenças (POTEMPA *et al.*; 2017). Outra revisão sistemática, realizada para determinar se o tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com AR oferece benefícios em termos de atividade clínica e marcadores inflamatórios da doença, foram incluídos oito artigos sobre o tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite e AR. Todos avaliaram a atividade clínica (DAS28) e laboratorial (VHS, PCR, IL-6, TNF $\alpha$ ) antes e após o tratamento. Houve uma visível diminuição no escore DAS28 e ESR perante o tratamento, enquanto outros marcadores inflamatórios como CRP, IL-6 e TNF $\alpha$  mostraram uma tendência não significativa de diminuir como resultado do tratamento. Estudos maiores são necessários para estabelecer possíveis relações significativas entre os dois processos de doença (SILVESTRE *et al.*; 2016).

Este estudo apresenta limitações em sua resolução visto que, para a execução do mesmo, apenas quatro bases de dados foram utilizadas, limitando a abrangência dos resultados sobre o conteúdo tratado. As palavras chaves adotadas trouxeram um grande número de informações, inclusive, diversas irrelevantes que não se enquadravam no propósito da pesquisa. Outrossim, a falha na exploração das plataformas existentes, bem como a indisponibilidade de diversos os artigos por completo ou gratuitamente.

Diante do exposto, com base nos dados pesquisados, constatou-se que a maior parte dos estudos apontam para uma possível associação entre a periodontite e artrite reumatoide. Todavia, ainda assim, são necessários mais estudos para comprovar sua efetiva relação.

## **6. CONCLUSÃO**

Conclui-se, por meio das evidências sugeridas nos artigos incluídos nesta revisão literária, que existe uma ligação entre artrite reumatoide e periodontite, visto que pacientes diagnosticados com artrite reumatoide apresentam uma forma mais severa da doença periodontal. Entretanto, todos os estudos incluídos na revisão envolveram tamanhos de amostras pequenas e períodos de acompanhamento curto, sendo necessários estudos maiores, bem como mais estudos do tipo caso-controle e ensaios clínicos randomizados, com amostras representativas e avaliação periodontal, para que assim, seja possível estabelecer uma relação concreta de relevância clínica do tratamento periodontal na prevenção da AR.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANDAR, J. M.; SUSIN, C.; HUGHES F. J. **Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus:** Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 2018.

ALETAHA, D. *et al.* 2010 **Rheumatoid Arthritis Classification Criteria:** An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2010.

ALMEIDA *et al.* **Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas.** 2006. Disponível em: [www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/10250/9986](http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/10250/9986). Acesso em 10 de agosto de 2016.

AQUINO, S. *et al.* **O agravamento da artrite por periodontite é dependente da ativação do receptor A de IL-17.** *J Clin Periodontol*, 2017; 44: 881–891.

ARMITAGE, G. C. **Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.** *Ann Periodontol*, 1999.

ARVIKAR *et al.* **Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody response in patients with early rheumatoid arthritis.** 2013. Disponível em: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4289>. Acesso em 10 de maio de 2016.

ÄYRÄVÄINEN, L. *et al.* **Periodontite na artrite reumatoide precoce e crônica: um estudo de acompanhamento prospectivo na população finlandesa.** *BMJ Open*, vol. 7, 2017.

BA, W. N. *et al.* **PJ: Os anticorpos contra o peptídeo 1 da alfa-enolase citrulinada são específicos para a artrite reumatóide e apresentam reação cruzada com a enolase bacteriana.** *Artrite Rheum* 2008, 58: 3009-3019.

BARTOLD, P. M.; MARSHALL, R. I.; HAYNES, D. R. **Periodontitis and rheumatoid arthritis:** a review. *Journal of Periodontology Online*, 2005.

BARTOLD, P. M. *et al.* **Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis**, Journal of Clinical Periodontology, 2010.

BAUMAN, N. **Update on "Two-Hit model of RA, from two perspectives.** 2015. Disponível em:<http://www.cancernetwork.com/rheumatoid-arthritis/update-two-hit-model-ra-two-perspectives>. Acesso em 12 de agosto de 2016.

BERTHELOT, J. M.; LE GOFF, B. **Rheumatoid arthritis and periodontal disease.** Joint Bone Spine, 2010.

Beyer, K. *et al.* **Microbioma subgingival de pacientes com artrite reumatoide em relação ao seu estado de doença e saúde periodontal.** PloS one. 2018.

BIRNBAUM, H. *et al.* **Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US.** Curr Med Res Opin, 2010.

BOSTANCI, N. *et al.* **Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio.** J Clin Periodontol. 2007.

BRUSCA, S. B.; ABRAMSON, S.B.; SCHER, J. U. **Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity.** Curr Opin Rheumatol, 2014.

CALDERARO, D. C. *et al.* **Influência do tratamento periodontal na artrite reumatóide: uma revisão sistemática e meta-análise.** Rev Bras Reumatol Engl 2017; vol. 57, n. 3, p. 238-244.

CARRANZA, F. A. *et al.* **Periodontia Clínica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2012.

CATON, J. *et al.* **A new classification scheme for periodontal and peri- implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification.** J Clin Periodontol, 2018.

CHEN, H. H. *et al.* **Associação entre periodontite e risco de controle inadequado da doença em pacientes com artrite reumatoide em tratamento biológico.** J Clin Periodontol. 2019; vol. 47, p. 148-159.

CHUKKAPALLI, S. *et al.* **Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collageninduced arthritis in B10.** RIII Mice, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27405639>. Acesso em 19 de julho de 2016.

CLIFTON, O. B.; MONI, M. **Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions,** Current Opinion in Rheumatology, 2013.

D'AIUTO, F.; PARKAR, M.; TONETTI, M. S. **Periodontal therapy: a novel acute inflammatory model.** Inflamm Res, 2005.

DEPERT, J.; *et al.* **Pathogenesis of periodontitis in rheumatic diseases.** Z. Rheumatol, 2010.

DISSICK, A. *et al.* **Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study.** J Periodontol, 2010.

ERIKSSON, K. *et al.* **Prevalência de periodontite em pacientes com artrite reumatóide estabelecida: um estudo de caso-controle baseado na população sueca.** PLoS One, 2016.

ERIKSSON, K. *et al.* **Saúde periodontal e microbiota oral em pacientes com artrite reumatoide.** J. Clin. Com. 2019, 8, 630.

FARQUHARSON, D.; BUTCHER, J. P.; CULSHAW, S. **Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis.** Mucosal Immunology, 2012.

FAUCI, A. S. *et al.* **Harrison's Rheumatology.** 3. ed. Nova Iorque: McGraw Hill Education, 2013.

FEBLES, J. G. *et al.* **Associação entre periodontite e anticorpos anti-proteína citrulinada em pacientes com artrite reumatóide: um estudo transversal.** Pesquisa e terapia de artrite, 2020, p. 22-27.

FERREIRA, R. O. *et al.* **A periodontite representa um fator de risco para artrite reumatóide? Uma revisão sistemática e meta-análise.** Ther Adv Musculoskel Dis, vol. 11, 2019, p. 1-16.

FINE, D. H.; PATIL, A.G.; LOOS, B. G. **Classification and diagnosis of aggressive periodontitis.** J Clin Periodontol, 2018.

GEORGIU, T. O.; MARSHALL, R. I.; BARTOLD, P. M. **Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients.** Aust Dent J, 2004.

GOKYU, M. *et al.* **A produção de trombospondina-1 é aumentada pelo lipopolissacarídeo Porphyromonas gingivalis em células THP-1.** 2014.

GOLUB *et al.* **Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model.** Journal of Dental Research, 2006.

HAJISHENGALLIS, G. **Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation.** Nat Rev Immunol. 2015.

HARVEY, G. P. *et al.* **Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva.** J Periodontal Res, 2013.

HERRERA, D. *et al.* **Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions.** J Clin Periodontol. 2018.

HITCHON *et al.* **Antibodies to Porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives,** The Journal of Rheumatology, 2010.

HUSSAIN, S. B. *et al.* **Existe uma associação bidirecional entre artrite reumatoide e periodontite? Uma revisão sistemática e meta-análise.** Seminários em Artrite e Reumatismo, vol. 50, 2020, p. 414-422.

ISHI, E. P. *et al.* **Condição periodontal em pacientes com artrite reumatoide.** Braz Oral Res 2008; 22: p. 72-77.

JUDAS, F. **Artrite Reumatóide: o ponto de vista do ortopedista.** Coimbra, 2006.

KAUR, S.; WHITE, S.; BARTOLD, P. M. **Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: a systematic review.** Journal of Dental Research, 2013.

KHARLAMOVA, N. *et al.* **Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology.** Arthritis & Rheumatology, 2016.

KINANE, D.F.; PRESHAW, P.M.; LOOS, B.G. **Host- response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – Consensus of the Seventh European Workshop of Periodontology.** J Clin Periodontol, 2011.

KOZIEL *et al.* **Periodontal disease and Rheumatoid arthritis: an update review.** 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458478>. Acesso em 14 de maio de 2016.

LAGERVALL, M.; JANSSON, L.; BERGSTRÖM, J. **Systemic disorders in patients with periodontal disease.** J Clin Periodontol, 2003.

LANG, N. P.; BARTOLD, P. M. **Periodontal health.** J Periodontol, 2018.

LEECH, M.; BARTOLD, P. **A associação entre artrite reumatoide e periodontite.** Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2015.

LINDHE, J.; LANG, N. P. **Clinical Periodontology and Implant Dentistry.** Chichester, John Wiley & Sons, 2015.

LOTZ, J. C.; CHEAL, E. J.; HAYES, W. C. **Distribuições de estresse dentro do fêmur proximal durante a marcha e quedas: implicações para a fratura osteoporótica.** Osteoporosis Int, 1995.

LOYOLA, J.P. *et al.* **Artrite reumatóide e o papel das bactérias orais.** J Oral Microbiol, 2: 5784, 2010.

LOZANO, B. R. *et al.* **Associação entre gravidade de periodontite e atividade clínica em pacientes com artrite reumatoide:** um estudo de caso-controle. Arthritis Res Ther. 2019; 21–27.

LU, J. *et al.* **Defect of cell wall construction may shield oral bacteria's survival in bloodstream and cause infective endocarditis.** Med Hypotheses, 2009.

LUNDBERG, K. *et al.* **Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase.** Arthritis Rheum, 2008.

MARESZ, K. J. *et al.* 2013. **Porphyromonas gingivalis facilitates the Development and Progression of Destructive Arthritis through its unique Bacterial Peptidylarginine Deiminase (PAD).** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771902>. Acesso em 30 de julho 2016.

MAROTTE, H. *et al.* **A associação entre doença periodontal e destruição articular na artrite reumatoide estende a ligação entre o epítipo compartilhado HLA-DR e a gravidade da destruição óssea.** Ann Rheum Dis, 2006, 65: 905-909.

MARTIN, T. *et al.* **Structure-function studies on a polyreactive (natural) autoantibody. Polyreactivity is dependent on somatically generated sequences in the third complementarity-determining region of the antibody heavy chain.** J Immunol, 1994.

MCGRAW, W. T. *et al.* **Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase.** Infect Immun, 1999.

MIKULS, T. R. **Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis.** Int Immunopharmacol, 2009.

MOEN, K. *et al.* **Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs.** Clinical and Experimental Rheumatology, 2006.

MOHAMAD, W.M.W. *et al.* **Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Periodontal Status in Rheumatoid Arthritis Patients.** Pak J Med Sci. 2018; 34 (4): 907-912.

NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; CARRANZA, F. A. **Carranza's clinical periodontology.** Philadelphia: Saunders Company, 2002.

OGRENDIK, M. **Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association.** Mod Rheumatol, 2009.

OKADA, M. **Periodontal Treatment Decreases Levels of Antibodies to Porphyromonas gingivalis and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis,** Journal of Periodontology Online, 2013.

PABLO, de P. *et al.* **Periodontite nas doenças reumáticas sistêmicas.** Nat Rev Rheumatol, 2009.

PABLO, de P. *et al.* **Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the Us population.** J. Rheumatol. 2008.

PAGE *et al.* **Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions,** Periodontology, 1997.

PAPAPANOU, P. N. *et al.* **Periodontitis:** Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol, 2018.

PAYNE *et al.* **The link between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: a Periodontist's Perspective.** Current Oral Health Reports, 2015.

PERSSON, G. R. **Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections.** 2012. Review of the literature. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280043>. Acesso em 28 de junho de 2016.

PISCHON, N. *et al.* **Efeitos de Porphyromonas gingivalis na progressão do ciclo celular e apoptose de condrócitos humanos primários.** Ann RheumDis 2008, 68: 1902-1907.

PISCHON, N. *et al.* **Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis.** J Periodontol, 2008.

PIZZO, *et al.* **Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept.** European Journal of Internal Medicine, 2010.

POTEMPA, J.; BANBULA, A.; TRAVIS, J. **Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses.** Periodontol, 2000.

POTEMPA, J.; MYDEL, P.; KOZIEL, J. **O caso da periodontite na patogênese da artrite reumatoide.** Macmillan Publishers Limited, 2017.

POTIKURI, D. *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.

QIAO, Y. *et al.* **Risco de artrite reumatóide em pacientes com periodontite: uma revisão sistemática e meta-análise.** Articulação da coluna óssea, 2020.

QUIRKE *et al.* **Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis.** Annals of Rheumatic diseases, 2014.

RENVERT, S. *et al.* **A associação entre artrite reumatoide e doença periodontal em um estudo transversal caso-controle de base populacional.** BMC Rheumatology, 2020, 4:31.

RIBEIRO, J. *et al.* **Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.** J. Clin. Periodontol, 2005.

RODRIGUEZ *et al.* **Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria.** 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084578>. Acesso em 10 de maio de 2016.

ROSENSTEIN, E. D. *et al.* **Hypothesis:** the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245073>. Acesso em 15 de junho de 2016.

ROSENSTEIN, E. D.; KUSHNER, L. J.; KRAMER, N. **Rheumatoid Arthritis and Periodontal Disease: A Rheumatologist's Perspective.** Curr Oral Health Rep, 2015.

SAINI, R. **Periodontitis a true infection.** J Glob Infect Dis, 2009.

SCHER, J. U. *et al.* **Periodontal disease and the oral microbiot in new onset rheumatoid arthritis,** Arthritis & Rheumatology, 2012.

SILVA, T. L. O. *et al.* **Redução da densidade óssea alveolar em pacientes com artrite idiopática juvenil.** Rev Bras Reumatol, 2012; vol. 52, n. 1, p. 33-43.

SILVESTRE, F.J. *et al.* **Efeito do tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com periodontite e artrite reumatoide: uma revisão sistemática.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal, vol. 21, n. 3, 2016, p. 349-354.

SNYDERMAN, R.; MCCARTHY, G. A. **mecanismos análogos de destruição de tecido na artrite reumatóide e doença periodontal.** Em Host-Parasite Interaction in Periodontal Diseases. Washington: Am Soc Microbiol, 1982.

SRINIVASAN, P. C. **The Role of Inflammatory Cytokines and the RANKL-RANK-OPG Molecular Triad in Periodontal Bone Loss-A Review.** 2013. Disponível em: <http://www.omicsonline.org/the-role-of-inflammatory-cytokines-and-the-ranklrankopg-molecular-triad-in-periodontal-bone-loss-2155-9899.S13-007.php?aid=19772>. Acesso em 17 de junho de 2016.

THÉ, J.; EBERSOLE, J. L. **rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria.** Oral Dis, 1996.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. **Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition.** J Clin Periodontol, 2018.

VAZ, A. L. **Artrite Reumatóide**. Lisboa: Lidel, 2000.

WATTS, R. A. *et al.* **Oxford Textbook of Rheumatology**. 4. ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 2013.

WEGNER *et al.* **Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis**, *Arthritis & Rheumatology*, 2010.

## 8. APÊNDICES

**Tabela 1** - Principais estudos encontrados a partir de busca literária sobre a relação entre Periodontite e Artrite Reumatoide.

Autor / ano / local	Nº de participantes do estudo/desenho do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusões
ERIKSSON <i>et al.</i> ; 2019, Suécia	40 pacientes Estudo transversal	Investigar a saúde periodontal de pacientes com AR <sup>1</sup> em relação à microbiota oral, mediadores inflamatórios orais e sistêmicos e atividade da AR.	A positividade do anticorpo ACPA <sup>2</sup> foi significativamente mais frequente na periodontite moderada/grave (86%) em comparação com o grupo leve (50%).	Pacientes com AR ACPA-positiva têm formas mais graves de periodontite, independentemente da terapia com DMARD <sup>3</sup> ou da presença de <i>P. gingivalis</i> .
RENVERT <i>et al.</i> ; 2020, Suécia	126 casos e 249 controles. Estudo de caso-controle	Avaliar a relação entre AR e periodontite em uma base populacional de indivíduos com ≥10 dentes e ≥61 anos de idade, com ou sem diagnóstico de AR.	O diagnóstico de periodontite foi mais comum no grupo com AR (61,1%) do que no grupo controle (33,7%).	AR foi associada ao diagnóstico de periodontite.

LOZANO <i>et al.</i> ; 2019, Espanha	187 casos e 157 controles.  Estudo de caso- controle	Investigar se a periodontite está associada à AR e se a gravidade da periodontite está ligada à atividade da doença na AR.	Comparando com os controles, todos os parâmetros relacionados ao estado periodontal foram significativamente piores em pacientes com AR.	Foi demonstrada uma associação entre periodontite e AR, esta foi mais evidente em pacientes com DP <sup>4</sup> pronunciada e maior atividade de AR.
ERIKSSON <i>et al.</i> ; 2016, Suécia	2740 casos e 3942 controles.  Estudo de caso- controle	Investigar a prevalência de periodontite entre pacientes com AR, com foco especial na soropositividade, tanto ACPA quanto FR <sup>5</sup> .	Os dados verificam que o tabagismo e o envelhecimento são fatores de risco para periodontite, tanto na AR quanto nos casos-controles.	Nenhuma evidência do aumento da prevalência de DP em pacientes com AR de longa data em comparação aos controles saudáveis.
BEYER <i>et al.</i> ; 2018, Holanda	78 pacientes  Estudo transversal	Descrever o componente bacteriano do microbioma subgingival em pacientes com AR e relacioná-lo à atividade da doença de AR e ao estado periodontal.	A AR foi diagnosticada em 58% dos pacientes e periodontite em 82%. <i>P. gingivalis</i> esteve presente em 14% das amostras.	Em pacientes com AR, o anti-inflamatório foi associado a uma melhor condição bucal e um microbioma subgingival mais saudável em comparação aos pacientes com AR.

<p>FEBLES <i>et al.</i>; 2020, Espanha</p> <p>164 pacientes</p> <p>Estudo transversal</p>	<p>Avaliar a associação entre parâmetros periodontais relacionados com a gravidade da doença periodontal e a presença e níveis de ACPA em pacientes com AR.</p>	<p>Uma associação significativa foi observada entre a presença de anticorpos anti-CCP<sup>6</sup> e a gravidade dos resultados periodontais.</p>	<p>Em pacientes com AR a gravidade das condições periodontais, como NIC<sup>7</sup> médio, IP<sup>8</sup> médio e o número de bolsas <math>\geq 5</math>mm foram associados com a presença e os níveis de anticorpos anti-CCP.</p>
<p>QIAO <i>et al.</i>; 2020, China</p> <p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Avaliar se a periodontite representa um fator de risco para AR.</p>	<p>Os pacientes no grupo com periodontite tiveram um risco 69% maior de AR do que as pessoas no grupo controle.</p>	<p>Maior risco de AR em pacientes com periodontite em comparação com controles saudáveis.</p>
<p>HUSSAIN <i>et al.</i>; 2020, Reino Unido</p> <p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Avaliar sistematicamente as evidências sobre a associação entre AR e periodontite em termos de resultados clínicos e laboratoriais.</p>	<p>As meta-análises revelaram uma associação da periodontite em relação à piora no quadro de AR.</p>	<p>Há evidências sugerindo que a periodontite está associada a uma pior atividade clínica da AR, visto que os pacientes com AR não apresentam piora nos desfechos clínicos da DP.</p>

FERREIRA <i>et al.</i> ; 2019, Brasil	Revisão sistemática e meta-análise	Verificar se a periodontite representa um fator de risco para o desenvolvimento de AR.	Os resultados foram inconclusivos. São necessários mais estudos com amostras representativas e avaliação periodontal para estabelecer a possível associação.	As evidências sugerem uma ligação entre a AR e a periodontite. A infecção bacteriana e o perfil pró-inflamatório típico compartilhado entre a AR e a periodontite podem desenvolver a AR.
CALDERARO <i>et al.</i> ; 2017, Brasil	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a influência do tratamento periodontal sobre a atividade da doença AR.	O tratamento periodontal não cirúrgico esteve associado a uma redução significativa no DAS-28 <sup>9</sup> .	O tratamento periodontal pode ter um efeito benéfico sobre a atividade da AR conforme avaliada pelo DAS-28.
SILVESTRE <i>et al.</i> ; 2016, Espanha	Revisão sistemática	Determinar se o tratamento periodontal em pacientes com AR tem benefícios em termos de atividade clínica e marcadores inflamatórios da doença.	Houve diminuição no escore DAS-28, enquanto outros parâmetros mostraram uma tendência de não diminuir como resultado do tratamento.	Tratamento não cirúrgico melhorou a condição periodontal de pacientes com periodontite e AR, com efeitos benéficos sobre os parâmetros clínicos e laboratoriais (DAS-28 e VHS <sup>10</sup> ).

ISHI <i>et al.</i> ; 2008, Brasil	39 casos e 22 controles Estudo de caso- controle	Investigar se a doença periodontal e a AR estão associadas.	Em relação aos parâmetros periodontais, o grupo teste apresentou maior prevalência de sítios de placa visíveis.	Com base na distribuição da perda de inserção, sugere-se que haja uma associação entre DP e AR.
SILVA <i>et al.</i> ; 2012, Brasil	26 casos e 11 controles Estudo de caso- controle	Avaliar a DOA <sup>11</sup> na região dos primeiros molares superiores em pacientes com AIJ <sup>12</sup> e compará-la a de controles sistemicamente saudáveis.	DOA, percentual de sítios com PS <sup>13</sup> $\geq$ 4 mm e ISG <sup>14</sup> foram menores nos pacientes com AIJ, comparado aos contro-les.	A DOA foi menor nos pacientes com AIJ, mas não foram obser- vadas correlações entre a DOA e os indicadores clínicos perio- dontais e reumato-lógicos.
MOHAMAD <i>et al.</i> ; 2018, Malásia	44 pacientes Estudo transversal	Investigar os níveis de anti- corpos anti-CCP e o estado periodontal em pacientes com AR..	Os níveis de anti-CCP não mostraram associação signi- ficativa com o estado perio- dental.	A maioria dos pacientes com AR positivou para anticorpos anti-ccp e apresentava gengivite generalizada. No entanto, maio- res estudos devem ser realiza- dos.

ÄYRÄVÄINE N <i>et al.</i> ; 2016, Finlândia	124 pacientes  Estudo transversal	Avaliar a associação entre a AR e periodontite, com ênfase no papel dos fármacos anti-reumáticos na saúde periodontal.	A periodontite estava presente em mais de 60% dos pacientes com AR e 39,5% dos participantes con-trole.	Periodontite foi mais comum em pacientes com AR, porém não houve associação entre o tratamento anti-reumático e os parâmetros periodontais.
---	--	--	---	---

---

**Legenda:** AR<sup>1</sup>: Artrite reumatoide; ACPA<sup>2</sup>: Anticorpos anticitrulinados; DMARD<sup>3</sup>: Drogas modificadoras de atividade da doença; DP<sup>4</sup>: Doença periodontal; FR<sup>5</sup>: Fator reumatoide; Anti-CCP<sup>6</sup>: Anticorpo anti-proteína citrulinada; NIC<sup>7</sup>: Nível de inserção clínica; IP<sup>8</sup>: Índice de placa; DAS-28<sup>9</sup>: Pontuação de atividade da doença-28; VHS<sup>10</sup>: Velocidade de hemossedimentação; DOA<sup>11</sup>: Densidade óssea alveolar; AIJ<sup>12</sup>: Artrite idiopática juvenil; PS<sup>13</sup>: Profundidade de sondagem; ISG<sup>14</sup>: Índice de sangramento gengival;

**Figura 1 – Fluxograma do estudo**

