

Samy Arif

A associação entre periodontite e artrite reumatóide - Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021

Samy Arif

A associação entre periodontite e artrite reumatóide - Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021

Samy Arif

A associação entre periodontite e artrite reumatóide - Revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do

grau de Mestre em Medicina Dentária.

Atesto a originalidade do trabalho,

Samy Arif

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória que afeta as estruturas de suporte dos dentes e é induzida pela presença de um biofilme microbiano na superfície dos dentes. A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica das articulações que se desenvolve em surtos. É uma doença autoimune, mas vários fatores imunológicos, genéticos, hormonais e ambientais são necessários para o seu aparecimento. Esta revisão narrativa pretende evidenciar que as duas doenças estão intimamente relacionadas, apesar de uma pertencer à área odontológica e a outra ser uma patologia da área reumatológica. Com efeito, estão relacionadas a nível genético, imunológico e ambiental e através dos respetivos tratamentos. Desta forma é de grande importância, compreender melhor as suas possíveis associações entre as duas patologias, de modo a permitir melhorar o atendimento destes pacientes, proporcionando um tratamento correto, integrado e coordenado em equipa com o reumatologista.

Palavras-chave: “*periodontitis*”; “*rheumatoid arthritis*”; “*relationship*”; “*Porphyromonas gingivalis*”, “*inflammatory mediators*”

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease that affects the supporting structures of the teeth and is induced by the presence of a microbial biofilm on the surface of the teeth. Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease of the joints that develops in flare-ups. It is an autoimmune disease, but several immunological, genetic, hormonal and environmental factors are necessary for its onset. This narrative review pretends to show that the two diseases are closely related, although one belongs to the dental field and the other is a pathology of the rheumatological field. Indeed, they are related at the genetic, immunological and environmental levels, and through their respective treatments. Therefore, a better understanding of their associations at all these levels may allow us to improve the management (attitudes, care), in a team with the rheumatologist, of patients who simultaneously suffer from periodontitis and rheumatoid arthritis, the latter being already a carrier of chronic inflammatory disease which impairs his daily life.

Keywords: “*periodontitis*”; “*rheumatoid arthritis*”; “*relationship*”; “*Porphyromonas gingivalis*”; “*inflammatory mediators*”

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro pensamento vai para os meus pais, que sempre me apoiaram e me empurraram para o que eu queria fazer. Esta tese é um aceno para o meu pai, que é reumatologista.

Aos meus 2 irmãos, que espero que sigam o mesmo caminho do que eu.

À minha mulher, que me puxou para cima durante os meus estudos.

Antoine, o meu binómio, sem o qual os estudos não teriam sido os mesmos.

Um especial agradecimento a Nabil, Fodil, Sabrina, Farah.

Ao Professor Tiago José Martins, que esteve sempre disponível, muito rápido e eficiente.

INDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
I. INTRODUÇÃO	1
1. Objetivos	2
2. Materiais e métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Relação genética.....	3
i. Molécula C5a	3
ii. Imunogenética comum	4
2. Relação imunológica e bacteriana.....	4
i. Modelo “two hits” combinando P e AR.....	4
ii. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	5
iii. <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	6
3. Relação ambiental	7
i. Hábitos tabágicos	7
ii. Fatores socio-económicos e <i>stress</i> psicológico.....	8
iii. Dieta.....	8

4. Relação com os tratamentos	9
i. Efeitos do tratamento da artrite reumatóide sobre a periodontite	9
ii. Efeitos do tratamento da periodontite na artrite reumatóide	10
III. DISCUSSÃO.....	12
IV. CONCLUSÃO	15
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	<i>Aggregatibacter Actinomycetemcomitans</i>
ACPA	Anticorpos proteicos <i>anticitrullinated</i> (<i>Anti-citrullinated protein antibodies</i>)
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
Anti-CCP	Anticorpos antipeptídeo citrulinado
AR	Artrite reumatoide
BMCs	Células estaminais da medula óssea
BOP	Sangramento à sondagem (<i>bleeding on probing</i>)
DAS28	Pontuação de atividade da doença, incluindo contagem de 28 articulações (<i>Disease Activity Score including 28-joint count</i>)
DMARD	Medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
ESR	Taxa de sedimentação de eritrócitos (<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>)
GC	Glicocorticoides (<i>Glucocorticoids</i>)
FCG	Fluido crevicular gengival
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno de histocompatibilidade humano
HLA-DRB1	Antígeno de histocompatibilidade HLA classe II, cadeia beta DRB1
IG	Imoglobina
IL	Interleucina
JAK	Inibidores Janus Kinase

MAP	proteína ativada por mitogen
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MMP	Metaloproteinases matriz
mRNA	RNA (ácido ribonucleico) mensageiro
MTX	Metotrexato
NFATc1	Fator nuclear das células T ativadas citoplasmático 1
NSPT	Tratamento periodontal não cirúrgico (<i>Non-surgical periodontal treatment</i>)
P	Periodontite
PAD	<i>Peptidil Arginine Deiminase</i>
PCR	Proteína C Reativa (<i>C-reactive protein</i>)
PG	<i>Porphyromonas Gingivalis</i>
PGE2	Prostaglandina E2
PPAD	Argumentos de Paridade Polinomial em Gráficos Dirigidos (<i>Polynomial Parity Arguments on Directed graphs</i>)
RANKL	Ligante do recetor ativador do fator nuclear <i>kappa</i> B
RF	Fator reumatoide
SE	<i>Shared-epitope</i>
TSPT	Transtorno de <i>stress</i> pós-traumático
Th17	Linfócito T auxiliar tipo 17
TNF	Fatores de necrose tumoral
TNF- α	Fatores de necrose tumoral <i>Alfa</i>
t-PA	Ativador do plasminogénio tecidual

VHS Velocidade de hemossedimentação

I. INTRODUÇÃO

A periodontite (P) afeta os tecidos que circundam e sustentam os dentes, incluindo a gengiva, o ligamento que fornece suporte e o osso no qual o dente está ancorado (Sato *et al.*, 2017). Afetando mais de 20% da população em geral, P é uma doença inflamatória iniciada por infecção bacteriana que impacta negativamente a integridade de vários tecidos orais diferentes, incluindo a gengiva, cemento e ligamento periodontal, podendo levar à perda de dentes (Mikulski *et al.*, 2012).

Segundo a literatura, a P é caracterizada pela progressão inicial de um estágio inicial de gengivite, para um processo inflamatório crônico que começa a afetar os tecidos ao redor do dente, resultando na perda de inserção. As características clínicas de P incluem sangramento gengival, recessão gengival, profundidades de sondagem aumentadas (indicando perda de nível de inserção clínica), perda óssea, presença e extensão de defeitos ósseos, envolvimento de furca, mobilidade dentária e possível perda dentária. Segundo a nova classificação, a periodontite pode assim ser classificada de acordo com estádios, graus e complexidade. P tem impacto considerável na qualidade de vida relacionada com a saúde oral. Os fatores de risco associados à P incluem tabagismo, idade, higiene oral e nível socioeconômico (Sato *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, mais e mais estudos têm relacionado esta doença a doenças autoimunes, especialmente a artrite reumatóide (AR) (Kriauciunas *et al.*, 2019).

AR é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação sinovial e hiperplasia, resultando em dano irreversível da cartilagem e ossos das articulações, perda de função, dor crônica e incapacidade progressiva (rigidez, inchaço e deformação das articulações). A AR afeta até 1% da população mundial, sendo três vezes mais comum em mulheres e está associada a comorbidades significativas (doenças cardiovasculares, distúrbios esqueléticos), carga socioeconômica e mortalidade. A etiologia exata da AR ainda é pouco compreendida, embora haja a hipótese de que o desenvolvimento da AR depende de associações complexas entre fatores ambientais (por exemplo, tabagismo de longo prazo), história genética (Molon *et al.*, 2019).

Por fim, a AR é uma doença complexa na qual fatores genéticos, imunológicos e ambientais contribuem para sua patogênese (Kim *et al.*, 2018; Molon *et al.*, 2019).

A periodontite e a AR compartilham várias características comuns, incluindo inflamação crônica do tecido e em casos graves, destruição acentuada do osso subjacente. Além disso, novas terapias biológicas usadas no tratamento da AR têm-se mostrado eficazes na melhoria dos sinais clínicos e radiológicos de P (Mikuls *et al.*, 2012).

Em relação à ligação entre as duas patologias, a prevalência de P é duas vezes mais alta em pacientes com AR, em comparação com a população em geral, e ainda mais, em pacientes com AR não fumadores, com prevalência multiplicada por quatro. Evidências convergentes e reproduzíveis agora apoiam claramente o papel de patógenos periodontais específicos na iniciação, amplificação e perpetuação da AR. Existem pontos de vista conflitantes sobre a relação entre periodontite e AR (Mariette *et al.*, 2020).

1. Objetivos

O objetivo desta revisão narrativa é conhecer as relações entre a P e a AR, identificando a que nível as suas patologias podem estar associadas, percebendo de forma geral que forma cada uma das condições e tratamentos associados podem influenciar a evolução da outra

2. Materiais e métodos

Para a realização desta revisão narrativa, foram incluídos 28 artigos científicos pesquisados até agosto de 2021 na base de dados *PubMed*, utilizando as seguintes fórmulas de palavras-chave: 1) (*periodontitis*) AND (*rheumatoid arthritis*) AND (*relationship*) AND (*porphyromonas gingivalis*) 2) *periodontitis and rheumatoid arthritis therapy* 3) *periodontitis and rheumatoid arthritis*. 4) (*periodontitis*) AND (*rheumatoid arthritis*) AND (*inflammatory mediators*)

Foram incluídos artigos em inglês publicados nos últimos 10 anos (entre 2011 e 2021). A pesquisa incluiu artigos de revisão narrativa e sistemática, estudo randomizado, ensaio clínico. Foram excluídos 5 artigos que foram irrelevantes para os objetivos do estudo. Por fim, foram selecionados 28 artigos, após a leitura completa dos artigos encontrados no *Pubmed*.

Palavras-chave: “*periodontitis*”; “*rheumatoid arthritis*”; “*relationship*”; “*Porphyromonas gingivalis*”, “*inflammatory mediators*”

II. DESENVOLVIMENTO

1. Relação genética

Segundo a literatura variações genéticas estão associadas a AR e P. 50% do risco de desenvolver AR é atribuído a fatores genéticos e a associação genética mais relevante na AR é com o gene HLA-DRB1, que confere suscetibilidade de mais de 80% à destruição das articulações (Koziel, Mydel e Potempa, 2014; Salemi *et al.*, 2014; Moura *et al.*, 2021).

Os alelos HLA-DRB1 podem-se ligar a peptídeos citrulinados, possivelmente aumentando a imunogenicidade de peptídeos citrulinados autoantigénicos na artrite. Eles têm sido associados a erosões ósseas na AR, bem como à destruição do osso alveolar durante a progressão do P. SE atua como um ligante de transdução de sinal que facilita a diferenciação de Th17 e osteoclastos, aumentando a gravidade da AR (Molon *et al.*, 2019).

i. Molécula C5a

A molécula C5a é um quimioatrator forte e está envolvido no recrutamento de células inflamatórias, tais como neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos T, na ativação de células fagocitárias e libertação de enzimas à base de grânulos e geração de oxidantes, todos os quais podem contribuir para funções imunitárias inatas ou danos nos tecidos. Os dados acumulados sugerem que C5a fornece uma ponte vital entre as funções imunitárias inatas e adaptativas, alargando os papéis de C5a na inflamação. Segundo os dados humanos e em animais, descrevendo os mecanismos celulares e moleculares do C5a no desenvolvimento de perturbações inflamatórias, lesão pulmonar aguda, lesão de isquémia-reperfusão e asma. Para estudar o contributo do C5a na destruição óssea, a diferenciação dos osteoclastos foi examinada usando BMCs na presença de C5a. O C5a induziu a expressão do mRNA do NFATc1, que é um importante regulador da osteoclastogénese. Os pacientes com AR apresentaram níveis séricos médios de C5a significativamente mais elevados do que os participantes saudáveis. Pacientes com AR com respostas positivas a anticorpos anti-PG tinham níveis séricos de C5a significativamente elevados, em comparação com anticorpos negativos contra *P. gingivalis*. Níveis elevados de C5a por infeção por *P. gingivalis* podem estar parcialmente envolvidos na artrite por meio da destruição óssea, promovendo a diferenciação dos osteoclastos. Esses resultados sugerem que C5a é um alvo para elucidar a relação entre P e AR. Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos pelos quais a infeção por *P. gingivalis* aumenta os

níveis séricos de C5a, bem como os efeitos do controlo de C5a pelo tratamento com P na AR (Munenaga *et al.*, 2018).

ii. Imunogenética comum

Segundo Persson (2012), as características da P crónica também podem ser atribuíveis a fatores genéticos, como polimorfismos genéticos relacionados a IL-1, IL-6, IL-10, TNF, E-selectinas, recetor Fc-gama e os recetores tipo *toll* e vitamina D, que influenciam a gravidade da destruição periodontal e outras respostas inflamatórias.

MHC, um grupo de genes que codificam antígenos leucocitários humanos (HLA), é outro fator importante envolvido no reconhecimento celular. Influencia principalmente as formas agressivas da doença, onde foi relatada uma associação positiva com o HLA-A9. No entanto, na AR, o *locus* HLA é o fator genético mais importante envolvido na patobiologia (Scofield, 2014).

2. Relação imunológica e bacteriana

i. Modelo “two hits” combinando P e AR

Uma possível ligação de associação entre AR e P é baseada na teoria do modelo “two-hit” descrita pela primeira vez por Golub *et al.* (2006). Nessa teoria, o primeiro “hit” envolve o aumento da presença de microrganismos anaeróbios e antígenos no microambiente periodontal. Este “hit” inicial desencadeia eventos destruidores do periodonto, como o aumento da produção de citocinas de reabsorção óssea (IL-6, IL-1, TNF- α) e proteinases destruidoras de tecidos (MMP). O segundo “hit” envolve uma doença sistémica, como a AR, que causa um aumento nos biomarcadores serológicos de inflamação sistémica (por exemplo, PCR, IL-6, IL-1 β , PGE2, MMP e TNF- α). Os níveis séricos aumentados de mediadores inflamatórios podem estimular ainda mais as células do sistema imunológico e aumentar a produção de MMP e RANKL, piorando a destruição do tecidos no periodonto, num processo muito semelhante à ativação do periodonto, osteoclastos induzidos por citocinas e destruição óssea durante a patogénese da AR (Smit *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2018; Molon *et al.*, 2019; Samborska-Mazur, Sikorska e Wyganowska-Świątkowska, 2020).

ii. *Porphyromonas gingivalis*

As propriedades enzimáticas únicas do patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* (PG) e o seu contributo para o carregamento de peptídeos citrulinados estão agora bem estabelecidos (Leech e Bartold, 2015).

Na P e AR, as reações inflamatórias crónicas excessivas levam ao aumento da infiltração de linfócitos T e B, neutrófilos e monócitos. Segundo a literatura, esse facto aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, que aumentam a destruição do tecido articular mole e duro na AR e do osso alveolar na periodontite.

Segundo a literatura, a PG é um patógeno periodontal chave na placa subgingival, o que acelera a resposta autoimune na AR (Agnihotri e Gaur, 2014).

Segundo Koziel, Mydel e Potempa (2014), Scofield *et al.* (2014) e Sato *et al.* (2017) a PG induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e IL-1 β) por células do sistema imunológico. Nesse contexto, a infeção oral com PG, estimula uma resposta das células Th17 que pode acelerar o desenvolvimento da AR.

Todas essas características do PG sugerem que a P, associada a uma maior prevalência desse microrganismo, pode influenciar o desenvolvimento da AR por meio do processo de citrulinização, a ativação de vias relacionadas aos Th17. Tomadas em conjunto, essas informações apoiam o papel central do PG na relação causal entre P e AR (Molon *et al.*, 2019).

A prevalência de PG na microbiota oral de pacientes com AR está fortemente correlacionada com a presença de ACPA (anticorpos proteicos *anticitrullinated*) e foi colocada a hipótese de que o aumento da acumulação de proteínas citrulinadas e a redução da imunotolerância de indivíduos com AR às proteínas citrulinadas levam ao aumento da formação de autoanticorpos. Um estudo anterior bem desenhado mostrou que as concentrações de ACPA estavam elevadas em pacientes com AR e P e estavam associadas à presença de anticorpos contra PG. Os autores também mostraram que o aumento da reabsorção óssea alveolar se correlacionou com maiores concentrações de ACPA. Outros estudos também mostraram que o aumento da reabsorção óssea alveolar se correlaciona com maiores concentrações de ACPA (Mikuls *et al.*, 2014; Reichert *et al.*, 2015; Smit *et al.*, 2015; Goh *et al.*, 2016; Beyer *et al.*, 2018; Gómez-Bañuelos *et al.*, 2019; Molon *et al.*, 2019).

A presença de anticorpos contra proteínas citrulinadas é uma das marcas da autoimunidade na AR. Durante a inflamação, as proteínas citrulinadas podem servir como gatilhos para a produção e como alvos de tais anticorpos.

No estudo de Gómez-Bañuelos *et al.* (2019), evidenciou-se que as proteínas citrulinadas estão presentes na maioria do tecido gengival de pessoas com periodontite (80%), enquanto estavam presentes apenas em algumas pessoas do grupo saudável (27%).

O envolvimento indireto de PG na patogênese da AR através da expressão de MAP e do processo de citrulinização foi descrito pela primeira vez em 2004.

Citrulinização é o processo de modificação pós-tradução do aminoácido arginina em citrulina, que é mediado por *peptidyl arginine deiminase* (PAD) (Anusha *et al.*, 2019), uma enzima em células imunes, como linfócitos T e B, neutrófilos, monócitos e macrófagos, levando à produção de anticorpos anti-CCP (Bingham e Moni, 2013).

Até ao momento, PG é o único microrganismo conhecido capaz de expressar a enzima PPAD (chamada PPAD para distinguir esta enzima bacteriana de sua contraparte humana PAD). A enzima PAD está diretamente associada à formação de ACPA e desempenha um papel importante na patogênese da AR (Bingham e Moni, 2013; Gómez-Bañuelos *et al.*, 2019). Além da sua capacidade de expressar PPAD, PG induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e IL-1 β) por células do sistema imunológico (Kozziel, Mydel e Potempa, 2014). Nesse contexto, a presença de grandes quantidades de PG, antes da indução da AR, fortalece o sistema imunológico, ao estimular uma resposta das células Th17, que pode acelerar o desenvolvimento da artrite.

Em pacientes com P, a infecção oral pode ser responsável por induzir respostas autoimunes que caracterizam a AR. Foi sugerido que pacientes suscetíveis à AR com P poderiam ser expostos a antígenos de citrulina produzidos por PPAD, o que poderia levar à inflamação intra-articular (Mikuls *et al.*, 2014; Montgomery *et al.*, 2016; Martínez-Rivera *et al.*, 2017; Engström *et al.*, 2018; Kriauciunas *et al.*, 2019; Molon *et al.*, 2019; Yue *et al.*, 2020).

iii. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Embora PG seja o microrganismo associado à P melhor estudado na patogênese da AR, um estudo recente identificou outro microrganismo patogênico periodontal, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AA), uma bactéria Gram-negativo, como um potencial gatilho para a

patogénese da AR, proporcionando uma nova conexão com a P. Este estudo estabeleceu que o AA induziu hipercitrulinização em neutrófilos do hospedeiro por ativação desregulada de enzimas citrulinantes através da toxina porogénica leucotoxina A, resultando em um citrulinoma semelhante ao observado localmente em AR. Além disso, a exposição ao AA leucotóxico foi confirmada em pacientes com AR com P e foi positivamente associada aos níveis de ACPA. Enfatizando esta relação entre AA e o desenvolvimento de AR, o mesmo grupo mostrou recentemente que os sintomas clínicos de artrite e anticorpos anti-CCP foram reduzidos com sucesso quando o tratamento com antibióticos contra AA foi prescrito para o paciente que apresentava endocardite por AA (Engström *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018; Lübcke *et al.*, 2019; Molon *et al.*, 2019).

3. Relação ambiental

i. Hábitos tabágicos

Riscos ambientais, como hábitos de tabagismo, estão fortemente associados a P e AR. Vários estudos têm demonstrado um claro efeito dose-resposta do tabagismo sobre o risco de desenvolver AR. O tabagismo foi identificado como um estímulo à citrulinização de peptídeos por meio da indução de PAD (Kozziel, Mydel e Potempa, 2014; Leech e Bartold, 2015).

Segundo a literatura, fumar é um fator de risco comum para AR e P. Na AR, a ligação entre os riscos genéticos específicos e o tabagismo como gatilho da doença talvez seja mais claramente definida. Fumar parece causar AR ACPA-positivo em indivíduos geneticamente predispostos. Há uma série de estudos examinando o efeito do tabagismo na resposta aos tratamentos para AR, bem como as hipóteses de estar em remissão. A eficácia dos DMARD (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença) padrão, como o metotrexato (MTX), é reduzida em fumadores e em todos os registos biológicos, os fumadores têm maior probabilidade de falhar em terapias biológicas, incluindo medicamentos anti-TNF (Leech e Bartold, 2015).

O tabagismo foi identificado como uma covariável importante na determinação da atividade da doença em resposta ao tratamento. No estudo de Leech e Bartold (2015), os fumadores atuais demoram mais do que os ex-fumadores ou não fumadores para atingir um estado estável da doença. A cessação tabágica foi adicionada ao benefício do tratamento periodontal não

cirúrgico após 24 meses e uma revisão recente concluiu que a cessação tabágica foi uma componente importante no sucesso do tratamento periodontal.

Esses dados sugerem que a P pode atuar em conjunto com o tabagismo para moldar a reatividade dos auto anticorpos que caracteriza a AR, com evidências de que a infecção com PG afeta as respostas específicas dos auto anticorpos à doença, independentemente do tabagismo (Yue *et al.*, 2020).

ii. Fatores socio-económicos e stress psicológico

Segundo a literatura, fatores como a idade, rendimento económico, comorbilidades, escolaridade e fatores sociais, como isolamento, solidão e depressão, desempenham um papel importante na progressão de ambas as condições.

Segundo os artigos científicos, o stress psicológico causa a destruição do tecido em ambos os casos: aumentando a frequência de comportamentos não saudáveis, como higiene oral inadequada, dieta inadequada, aumento do consumo de tabaco e álcool; e impactando negativamente a fisiopatologia, o que aumenta os níveis de catecolaminas. Isso afeta indiretamente o sistema hormonal, os perfis inflamatório e imunológico (Agnihotri e Gaur, 2014).

Além disso, o stress desempenha um papel importante na progressão de doenças crónicas como a AR, por meio da libertação de neurotransmissores (norepinefrina) e hormonas (cortisol), que afetam indiretamente o sistema imunológico e podem aumentar os níveis de pró-citoquinas inflamatórias. Em pessoas com diagnóstico de transtorno de stress pós-traumático, a pesquisa mostrou um risco aumentado de desenvolver uma forma serologicamente positiva de AR (Samborska-Mazur, Sikorska e Wyganowska-Świątkowska, 2020).

iii. Dieta

A ingestão nutricional deficiente afeta a formação de anticorpos e a imunidade (Agnihotri e Gaur, 2014). A má alimentação é outro fator de risco ambiental importante para ambas as doenças. Uma alimentação inadequada também pode afetar as duas doenças de forma indireta, podendo causar obesidade, que é outro fator de risco para o desenvolvimento de diversas patologias.

O metabolismo do ferro em pacientes com AR e P também foi estudado. Níveis elevados de transferrina sérica foram demonstrados em pacientes P e níveis elevados de hepcidina em pacientes com AR, indicando uma ligação entre as duas doenças e a deficiência de ferro.

Além disso, foi observado o efeito negativo dos baixos níveis de vitamina C na progressão da doença. A intervenção com administração de vitamina C após o diagnóstico de doença periodontal melhorou o sangramento gengival na gengivite, mas não teve impacto positivo sobre P. Em pacientes com mais de 60 anos de idade com AR, foi encontrada uma associação entre aumento da ingestão de vitamina C e aumento dos níveis séricos de vitamina D e redução do risco de P. O efeito da deficiência de vitamina D no desenvolvimento de AR e P deve-se provavelmente ao seu papel fundamental na homeostasia de fósforo e cálcio e na inibição de citocinas pró-inflamatórias que controlam o bom estado das estruturas ósseas (Samborska-Mazur, Sikorska e Wyganowska-Świątkowska, 2020).

4. Relação com os tratamentos

i. Efeitos do tratamento da artrite reumatóide sobre a periodontite

O tratamento da AR envolve uma variedade de abordagens farmacológicas. Os medicamentos mais prescritos para a AR são: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), glucocorticoides (GC), MTX, antimaláricos sintéticos, leflunomida, anticorpo monoclonal IL-1 β , antagonista do receptor IL-1, anti-IL-6 humanizado anticorpo receptor e inibidores Janus Kinase (JAK). Essas classes de medicamentos reduzem a dor, a inflamação e a progressão da doença nas articulações e portanto, melhoram os sinais e sintomas da doença, melhorando assim a qualidade de vida.

O uso prolongado de GC e AINEs por pacientes com AR está associado à imunossupressão, resultando em alterações orais, como xerostomia e candidíase. Alguns estudos relatam um estado periodontal mais pobre, enquanto outros estudos demonstram efeitos benéficos do tratamento da AR em P (Molon *et al.*, 2019).

A maioria dos estudos sobre a influência do tratamento da AR na gravidade da P tem-se concentrado em agentes direcionados a fatores moleculares específicos da cascata inflamatória, como os DMARD (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença) biológicos. Os anti-TNF usados para tratar pacientes com AR resultaram em uma redução significativa nos marcadores bioquímicos de P. Da mesma forma, o tratamento com anti-TNF- α diminuiu os índices periodontais e os níveis de TNF- α no fluido cerebral. Esses estudos sugeriram que a

supressão do TNF- α para tratar a AR também pode ser benéfica na melhora da P (Molon *et al.*, 2019).

Uma revisão sistemática com metanálise verificou recentemente que o estado periodontal de pacientes com AR a receber medicamentos antirreumáticos era melhor do que o de pacientes com AR não tratada. Esses resultados corroboram estudos anteriores que mostram um efeito benéfico de *adalimumab* (um anticorpo monoclonal totalmente humanizado), *tocilizumab* (um anticorpo monoclonal anti recetor de IL-6 humano humanizado) e *rituximab* (células anti-B) na doença periodontal clínica, conforme evidenciado por uma diminuição em índice gengival, sangramento à sondagem e inserção clínica. O tratamento de pacientes com AR com DMARD e inibidores de anti-TNF diminuiu a extensão da perda de nível de inserção clínica em comparação com pacientes sem tratamento (Molon *et al.*, 2019).

ii. Efeitos do tratamento da periodontite na artrite reumatoide

O tratamento do P geralmente não requer tratamento farmacológico e para a periodontite crônica, o desbridamento mecânico (ultrassônico e manual) do biofilme microbiano é na maioria dos casos, o tratamento *gold standard*. Há alguma evidência que apoia um efeito clínico benéfico com o uso de antibióticos em combinação em algumas situações clínicas. De qualquer forma, o tratamento periodontal visa reduzir a carga microbiana, reduzir a inflamação e restaurar a homeostasia microbiana do hospedeiro (Lübcke *et al.*, 2019).

Vários estudos foram realizados para avaliar a influência do tratamento periodontal não cirúrgico (NSPT) na evolução da artrite. Uma revisão sistemática recente foi conduzida para avaliar se o TEPT (trastorno de *stress* pós-traumático) em pacientes com AR e P oferece benefícios em termos de atividade clínica e marcadores inflamatórios de AR. O DAS28 (pontuação de atividade da doença, incluindo contagem de 28 articulações) é usado na avaliação clínica da atividade da doença, calculada usando uma fórmula baseada no número de articulações inchadas e doloridas, a classificação geral do paciente numa escala visual analógica (0-100) e medições de PCR e VHS (Lübcke *et al.*, 2019).

Outros estudos também avaliaram o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico sobre os biomarcadores de AR e P. Os resultados desses estudos demonstraram que o tratamento reduziu significativamente os níveis de MMP-8, PGE2, IL. -6 e t-PA no GCF de pacientes com AR; no entanto, os biomarcadores sistêmicos de AR (ESR, PCR e RF) não foram melhorados. Isso pode ser atribuído ao uso de fármacos imunomoduladores por pacientes com AR (por exemplo,

prednisolona e MTX), o que explicaria os baixos resultados do DAS28 na linha de base. No entanto, uma redução nos resultados DAS28 e ESR em pacientes com AR após o tratamento periodontal não cirúrgico foi relatada em alguns estudos (Molon *et al.*, 2019).

Os perfis de citocinas no soro de pacientes com P e AR foram estudados e depois comparados com controlos saudáveis. Os níveis séricos de TNF- α foram elevados em pacientes com AR / P combinados e foram positivamente correlacionados com a atividade AR e BOP gengival em pacientes com atividade moderada a alta da doença. Além disso, os pacientes com AR com níveis aumentados de TNF- α experimentaram aumento de sangramento à sondagem e perda de nível de inserção clínica em comparação com aqueles com níveis normais de TNF- α . Portanto, é provável que níveis elevados de TNF- α contribuam para a inflamação periodontal em pacientes com AR (Kim *et al.*, 2018).

Em geral, as terapias biológicas com DMARD podem ser sugeridas como uma abordagem complementar para a prevenção ou tratamento da P em pacientes com artrite devido aos efeitos anti-inflamatórios dessa classe de fármacos no tecido periodontal. Por outro lado, o tratamento periodontal não cirúrgico tem efeitos / benefícios limitados na redução dos resultados clínicos de AR. No entanto, a interpretação dessas evidências é limitada na maioria dos estudos devido a limitações importantes, tais como: pequeno número de estudos, amostra populacional, critérios de definição para DP e AR, desenho de estudo observacional, história de outros medicamentos usados para tratar AR que pode ter mascarado o impacto da AR no desenvolvimento de DP, um curto período de acompanhamento e fatores de risco ambientais associados. Por todas essas razões, os resultados da literatura atual devem ser interpretados com cautela (Leech e Bartold, 2015; Kim *et al.*, 2018; Molon *et al.*, 2019).

Além disso, um estudo analisou pacientes que nunca haviam sido tratados com GC ou medicamentos antirreumáticos. Esses pacientes reclamaram de artralgia (uma dor na articulação devido à inflamação) e determinaram a condição de P. Os resultados mostraram que os pacientes com P tinham maior atividade artrítica e uma maior probabilidade do que pacientes sem P. No entanto, este estudo mostrou que a AR tende a ocorrer em pacientes com P, mas não necessariamente PG (Kriauciunas *et al.*, 2019).

III. DISCUSSÃO

O possível papel da infecção como gatilho para o desenvolvimento de doenças na AR tem sido objeto de intensas pesquisas nos últimos cinquenta anos. A evidência definitiva de uma relação consistente entre infecções sistêmicas virais ou bacterianas específicas e a AR tem sido difícil de estabelecer (Leech e Bartold, 2015).

O reconhecimento de que as respostas imunes determinadas geneticamente aos peptídeos citrulinados estão fortemente associadas à AR, e possivelmente patogênicas, convergiu com a evidência de que a infecção periodontal crônica fornece um impulso contínuo para a ativação imunológica e produção de peptídeos. Estudos em animais e humanos fornecem forte apoio para a ideia de que as enzimas PPAD de PG podem levar à geração de autoantígenos citrulinados e peptídeos bacterianos citrulinados relevantes para a AR humana. Identificar essas ligações causais e reconhecer que fumar é um fator de risco comum para ambas as doenças tem implicações muito importantes para a estratificação da AR, tratamento personalizado e prevenção (Leech e Bartold, 2015).

Há evidências epidemiológicas crescentes sugerindo que a P está envolvido na AR. Pacientes com AR mostram uma resposta de anticorpos significativamente maior contra PG do que em indivíduos sistemicamente saudáveis. Os níveis séricos de anticorpos contra PG refletem os perfis clínicos e laboratoriais da AR (Munenaga *et al.*, 2018). A presença de PG foi associada a ACPAs. No entanto, não foi encontrada associação entre os parâmetros da doença AR e PG, com exceção da PCR, que é usada como parte do valor de DAS28, mas que também é um marcador de inflamação sistêmica *in* específico. Esses resultados são consistentes com os de um estudo recente em pacientes com AR nova e crônica, em que a presença e abundância de PG não foi correlacionada com os títulos de ACPA (Beyer *et al.*, 2018).

Outros estudos sobre AR mostraram expressão aumentada de ACPAs na presença da PG. Além da PG, foi sugerido que o tabagismo modula os ACPAs circulantes, ao reduzir os anti-PG em pacientes com P sem AR. Um estudo randomizado mostrou que, em pacientes com AR, as recomendações para a população em geral de uma boa higiene oral diminuíram a carga bacteriana das bactérias envolvidas na P, mas não melhoraram a atividade da AR (Mariette *et al.*, 2020). Os resultados obtidos por 10 diferentes autores mostraram que os PPAD produzidos pela bactéria PG têm influência significativa na patogênese da AR. A literatura sobre a relação entre AR e doença periodontal foi revista e analisada e os resultados mostram que a persistência

da bactéria PG na cavidade oral pode afetar a etiologia da AR. Isso baseia-se numa frequência maior de pacientes com queixas simultâneas de doença reumatoide e periodontal. Da mesma forma, a pesquisa mostrou que os pacientes com AR melhoram quando os focos de infecção periodontal foram removidos (Kriauciunas *et al.*, 2019).

Num estudo realizado em 2019, o MTX e os tratamentos bactericidas e antibióticos orais foram comparados na melhoria da perda óssea alveolar. Uma vez que PG demonstrou estimular a perda óssea alveolar induzindo a expressão de RANKL, foi demonstrado que o efeito benéfico do MTX na perda óssea alveolar pode ser mediado por RANKL. Apesar das limitações do estudo, foi concluído que existe um efeito benéfico do MTX na P induzido por PG em camundongos, o que é novo, mas novos estudos precisam examinar o impacto do tratamento com MTX no tecido de suporte dos dentes em camundongos (Lübcke *et al.*, 2019).

A exacerbação mútua de respostas inflamatórias em estudos com animais, onde as duas doenças coexistiram, demonstrou envolver a imunidade mediada por Th17 e depender de um genótipo hiper inflamatório comum. A correlação entre a atividade da AR e a gravidade da P em humanos pode provavelmente ser atribuída à exacerbação mútua das respostas inflamatórias das duas doenças. A importância da imunidade mediada por Th17 é cada vez mais reconhecida na AR e na periodontite em humanos, pois os polimorfismos genéticos no agrupamento do gene IL-1 estão associados aos níveis de citocinas em pacientes com P e em pacientes com AR, mas não em controlos saudáveis. Este último ponto, apoia a hipótese de um fundo genético comum para perfis de citocinas. Os polimorfismos do gene IL-10 também são sugeridos como contribuindo para a suscetibilidade a AR e P. Três dos muitos polimorfismos de IL-10 foram estudados com algum detalhe no que diz respeito à suscetibilidade a AR (Smit *et al.*, 2015). Esses resultados demonstram uma relação independente entre P e AR positiva estabelecida pela ACPA (Yue *et al.*, 2020).

Embora uma revisão sistemática e uma metanálise tenham sugerido que o tratamento periodontal pode diminuir alguns marcadores de atividade da doença na AR, esses resultados permanecem controversos. A falta de uma resposta eficaz ao tratamento periodontal na atividade da doença na AR pode sugerir que a P não tem papel patogénico na AR, ou que é mais importante para o início da doença, durante a fase pré-clínica e que o tratamento durante a doença estabelecida não é tão eficaz. Se um patógeno periodontal desempenha um papel na interrupção inicial da tolerância a autoantígenos artritogénicos, o tratamento de indivíduos assintomáticos com autoanticorpos (por exemplo, anti-CCP, RF ou qualquer outro

autoanticorpo) pode ser tarde demais para interromper a progressão para AR sintomática. Nesse cenário, tratamentos preventivos (higiene oral) devem ser iniciadas em indivíduos em risco antes do desenvolvimento dessas sorologias. Por outro lado, embora a periodontite seja importante para amplificar a resposta autoimune na AR pré-clínica, há uma janela de oportunidade para atingir indivíduos HIV-positivos assintomáticos. Na verdade, até o momento, esta é a hipótese mais viável que poderia ser abordada terapêuticamente. No entanto, embora os patógenos periodontais desempenhem apenas um papel na indução de subtipos específicos de autoanticorpos (por exemplo, ACPAs), erradicar esses agentes durante a fase pré-clínica da AR pode melhorar os resultados (Gómez-Bañuelos *et al.*, 2019).

No futuro, vários problemas terão que ser resolvidos e alvo de investigação. O tratamento da doença periodontal clínica ou subclínica em pessoas com risco de AR terá sucesso na prevenção do desenvolvimento de AR? O tratamento específico para P levará a uma melhora nos parâmetros da AR? Se a doença periodontal prevalente for identificada, o paciente pode ser randomizado para receber tratamento abaixo do ideal ou nenhum tratamento para essa condição dentária, sendo a perda dentária um resultado conhecido de tratamento tardio? Embora alguns tenham indicado que a erradicação ou imunização contra PG pode melhorar o estado periodontal e portanto, reduzir a artrite, isso será suficiente para prevenir ou diminuir suficientemente a inflamação oral localizada?

Segundo a literatura, as limitações dos artigos estudados (amostra pequena, curta duração, etc.) levam a pensar que outros estudos são necessários para compreender melhor a relação entre a P e AR para se poder tentar responder a essas questões. No entanto, segundo a literatura, existe uma relação entre essas duas doenças através de relações genéticas, imunológicas, ambientais e terapêuticas (Bingham e Moni, 2013).

IV. CONCLUSÃO

Após a realização desta revisão narrativa, é possível concluir que, de acordo com os artigos científicos, as duas doenças estão ligadas através de uma relação genética primeiro os alelos HLA-DRB1 que são suscetíveis de causar erosões ósseas na AR e destruição óssea alveolar durante a progressão de P e via molécula C5a.

Os níveis elevados de C5a por uma infecção com PG podem estar parcialmente envolvidos na artrite através da destruição óssea pela promoção da diferenciação dos osteoclastos em relação com o modelo imunológico “*two hits*”.

As bactérias PG e AA têm uma relação através do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, que aumentam a destruição de tecidos moles e duros das articulações em AR e osso alveolar na periodontite.

Segundo a literatura, também existe uma relação terapêutica entre estas doenças, pois os diferentes tratamentos (antibióticos, DMARD, anti-TNF- α , MTX, tratamento periodontal não cirúrgico) de cada uma delas pode influenciar a progressão da outra.

De facto, os antibióticos podem reduzir a carga bacteriana oral; os DMARD têm um efeito anti-inflamatório no tecido periodontal; o tratamento periodontal não cirúrgico tem um efeito benéfico na redução dos sinais clínicos da AR, e finalmente, noutro sentido, o MTX reduz a perda de osso alveolar e os anti-TNF- α diminuem os índices periodontais.

Segundo a literatura, as limitações dos artigos estudados (amostra pequena, curta duração, etc.) levam a pensar que são necessários mais estudos bem desenhados para permitir compreender melhor a relação entre a P e AR. No entanto, segundo a literatura, existe uma relação entre essas duas doenças através de relações genéticas, imunológicas, ambientais e terapêuticas.

Assim, torna-se de grande importância uma correta cooperação entre o periodontista e o reumatologista, no sentido de haver uma abordagem integrada e ampla dos diferentes tipos de tratamentos de cada uma das patologias.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agnihotri, R. e Gaur, S. (2014). Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review: Rheumatoid arthritis and periodontitis. *Geriatrics & Gerontology International*, 14(1), pp. 8–22.

Anusha, D. *et al.* (2019). Efficacy of a mouthwash containing essential oils and curcumin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy among rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Dental Research*, 30(4), p. 506.

Beyer, K. *et al.* (2018). Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health. *Plos One*, 13(9), p. e0202278.

Bingham, C. O. e Moni, M. (2013). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(3), pp. 345–353.

Engström, M. *et al.* (2018). Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), p. 214.

Goh, C. E. *et al.* (2016). Association Between Serum Antibodies to Periodontal Bacteria and Rheumatoid Factor in the Third National Health and Nutrition Examination Survey: Periodontal bacteria antibodies and rheumatoid factor. *Arthritis & Rheumatology*, 68(10), pp. 2384–2393.

Gómez-Bañuelos, E. *et al.* (2019). Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), p. 1309.

Kim, J. H. *et al.* (2018). Periodontal pathogens and the association between periodontitis and rheumatoid arthritis in Korean adults. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 48(6), p. 347. doi:10.5051/jpis.2018.48.6.347.

Koziel, J., Mydel, P. e Potempa, J. (2014). The Link Between Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: An Updated Review. *Current Rheumatology Reports*, 16(3), p. 408.

Kriauciunas, A. *et al.* (2019). The Influence of Porphyromonas Gingivalis Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.4775.

Leech, M. T. e Bartold, P. M. (2015). The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(2), pp. 189–201.

Lübcke, P. M. *et al.* (2019). Periodontal treatment prevents arthritis in mice and methotrexate ameliorates periodontal bone loss. *Scientific Reports*, 9(1), p. 8128.

Mariette, X. *et al.* (2020). Role of good oral hygiene on clinical evolution of rheumatoid arthritis: a randomized study nested in the ESPOIR cohort. *Rheumatology*, 59(5), pp. 988–996.

Martínez-Rivera, J. I. *et al.* (2017). Salivary ammonia levels and *Tannerella forsythia* are associated with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *Clinical and Experimental Dental Research*, 3(3), pp. 107–114.

Mikuls, T. R. *et al.* (2012). *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 64(11), pp. 3522–3530.

Mikuls, T. R. *et al.* (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients With Rheumatoid Arthritis: Periodontitis and *P gingivalis* in RA. *Arthritis & Rheumatology*, 66(5), pp. 1090–1100.

Molon, R. S. *et al.* (2019). Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), p. 4541.

Montgomery, A. B. *et al.* (2016). Crystal structure of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(6), pp. 1255–1261.

Moura, M. *et al.* (2021). Rheumatoid arthritis associated with the occurrence, severity and extension of periodontitis: A case-control study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, pp. e389–e396.

Munenaga, S. *et al.* (2018). The involvement of C5a in the progression of experimental arthritis with *Porphyromonas gingivalis* infection in SKG mice. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), p. 247.

Persson, G. R. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Oral Microbiology*, 4(1), p. 11829.

Reichert, S. *et al.* (2015). Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), p. 283.

Salemi, S. *et al.* (2014). Could Early Rheumatoid Arthritis Resolve After Periodontitis Treatment Only?: Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, 93(27), p. e195.

Samborska-Mazur, J., Sikorska, D. e Wyganowska-Świątkowska, M. (2020). The relationship between periodontal status and rheumatoid arthritis – systematic review. *Reumatologia/Rheumatology*, 58(4), pp. 236–242.

Sato, K. *et al.* (2017). Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Scientific Reports*, 7(1), p. 6955.

Scofield, R. H. (2014). Rheumatic diseases and the microbiome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 17(5), pp. 489–492.

Smit, M. J. *et al.* (2015). Commentary: Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: What Do We Know?. *Journal of Periodontology*, 86(9), pp. 1013–1019.

Yue, Y. *et al.* (2020). Inhibition of Cathepsin K Alleviates Autophagy-Related Inflammation in Periodontitis-Aggravating Arthritis. *Infection and Immunity*, 88(12), p. 13.