

Maria Leonor de Almeida Carvalho Barata

**Associação entre periodontite e artrite reumatoide**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016



Maria Leonor de Almeida Carvalho Barata

**Associação entre periodontite e artrite reumatoide**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Maria Leonor de Almeida Carvalho Barata

**Associação entre periodontite e artrite reumatoide**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

---

## RESUMO

**Introdução:** A artrite reumatoide é uma doença inflamatória, crônica, de etiologia e patogênese ainda desconhecida, caracterizada pelo envolvimento preferencial da membrana sinovial das articulações, pelo desenvolvimento de erosões ósseas e progressiva destruição articular (Fonseca et al., 2002). A periodontite é uma doença infecciosa e crônica caracterizada por perda irreversível dos tecidos de suporte periodontais e de osso alveolar (Ziebolz et al., 2002). Liubomorova (1964) foi o primeiro autor a descrever os possíveis mecanismos inflamatórios comuns de ambas as doenças, assistindo-se, nos últimos anos, a um aumento de evidência científica relativa a uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide.

**Objetivo:** A presente revisão de literatura teve como objetivo analisar a evidência científica disponível relativa a uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, atentando-se em particular à prevalência e severidade da periodontite em pacientes com artrite reumatoide.

**Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed*, priorizando-se revisões sistemáticas e meta-análises, estudos coorte e caso-controle. Foram apenas incluídos estudos disponíveis em inglês e publicados entre 2010 a 2016.

**Resultados:** Onze 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.

**Palavras-chave:** periodontite, artrite reumatoide, doença periodontal, artrite.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease, characterized by the preferential involvement of the synovial membrane of the joints, the development of progressive bone erosion and joint destruction (Fonseca et al., 2002). Periodontitis is a chronic and infective disease characterizes by an irreversible loss of connective tissue and alveolar bone (Ziebolz et al., 2002). Liubomorova (1964) was the first author to describe the possible common inflammatory mechanisms of both diseases. In recent years there has been increasing evidence of an association between periodontitis and rheumatoid arthritis.

**Objective:** The aim of this review of literature was to investigate a possible association between periodontitis and rheumatoid arthritis, with particular attention to the prevalence and severity of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis.

**Materials and Methods:** A literature search was conducted in PubMed, with emphasis on systematic reviews and meta-analysis, cohort and case-control studies. We only included studies available in English and published between 2010 and 2016.

**Results:** Eleven studies met the eligibility criteria to integrate this review. Most studies found that subjects with rheumatoid arthritis are more likely to manifest periodontitis and worst periodontal parameters when compared with subjects without rheumatoid arthritis.

**Keywords:** periodontitis, rheumatoid arthritis, periodontal disease, arthritis.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pelo apoio em todas as fases da minha vida, carinho, encorajamento, educação e valores transmitidos.

À minha orientadora, Doutora Cristina Lima, pela partilha de conhecimento, exigência e disponibilidade demonstradas.

Ao meu namorado por todo o apoio, motivação e carinho com que me acompanhou ao longo destes anos.

À Universidade Fernando Pessoa que me acolheu no meu percurso académico em Medicina Dentária

## ÍNDICE GERAL

Índice de quadros.....	x
Índice de tabelas .....	xi
Índice de siglas e abreviaturas .....	xii
I. INTRODUÇÃO .....	1
II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	3
1. Periodontite .....	3
1.1. Definição .....	3
1.2. Etiologia .....	3
1.3. Patogénese.....	4
1.4. Manifestações clínicas .....	5
1.5. Classificação .....	6
2. Artrite reumatoide .....	7
2.1. Definição .....	7
2.2. Epidemiologia .....	7
2.3. Etiologia .....	8
2.3.1. Considerações genéticas .....	9
2.3.2. Fatores ambientais .....	9
2.3.3. Microrganismos .....	10
2.4. Patogénese .....	11
2.5. Manifestações clínicas .....	14
2.6. Diagnóstico e classificação .....	16
2.7. Tratamento .....	19
3. Associação entre a periodontite e a artrite reumatoide .....	21
3.1. <i>Porphyromonas gingivalis</i> e a citrulinização de proteínas .....	22
3.2. Mecanismos fisiopatológicos comuns entre a periodontite e a artrite reumatoide.....	23
3.3. Modelo "Two-hit" de exacerbação mútua .....	25

III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
IV. RESULTADOS .....	28
V. DISCUSSÃO .....	40
VI. CONCLUSÃO .....	51
BIBLIOGRAFIA .....	53
ANEXOS .....	63

## ÍNDICE DE QUADROS

<b>Quadro 1 (Anexos).</b> Classificação da artrite reumatoide segundo os critérios do <i>American College of Rheumatology</i> e da <i>European League Against Rheumatism</i> .....	64
--	----

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resultados da pesquisa bibliográfica.....	28
<b>Tabela 2 (Anexos).</b> Estudos caso-controlo sobre a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide .....	65
<b>Tabela 3 (Anexos).</b> Estudos de coorte sobre a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide .....	70
<b>Tabela 4 (Anexos).</b> Revisões sistemáticas e meta-análises sobre a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide.....	71

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

- ACPA - anticorpo anti-proteína citrulinada  
ACR - *American College of Rheumatology*  
ADN - ácido desoxirribonucleico  
AINEs - anti-inflamatórios não esteroides  
Anti-CCP - anticorpo anti-proteína  
Anti-CCP: - anticorpo anti-proteína citrulinada  
CD14 - aglomerado humano de diferenciação 14  
DAS-28 - *Score* de atividade da doença -28  
DHR - *National Dental Health Registry*  
DMARDs - fármacos modificadores de artrite reumatoide  
EIRA - *Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis*  
EULAR- *European League Against Rheumatism*  
GM-CSF - fator estimulante de colónias granulocitárias e de macrófagos  
HAQ - *Health Assessment Questionnaire*  
HLA - antígenos de Histocompatibilidade Humana  
IC - intervalo de confiança  
ICD - *International Classification of disease*  
IL - 12 - interleucina 12  
IL-1 - interleucina 1  
IL-10 - interleucina 10  
IL-15 - interleucina 15  
IL-17 - interleucina 17  
IL-18 - interleucina 18  
IL-21 - interleucina 21  
IL-22 - interleucina 22  
IL-23 - interleucina 23  
IL-6 - interleucina 6  
LPS - lipopolissacarídeos  
M-CSF - fator estimulante de colónias de macrófagos  
MD - diferença média  
MHC - complexo principal de histocompatibilidade

MMP - metaloproteinase

OPG - osteoprotegerina

PAD - peptidilarginina deaminase

PESA - *Periodontal epithelial surface area*

PGE<sub>2</sub> - prostaglandina E<sub>2</sub>

PISA - *Periodontal inflamed surface area*

RANK - recetor do fator nuclear  $\kappa$ B

RANKL - ativador do recetor do fator nuclear  $\kappa$ B

RR - risco relativo

TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral

TRAIL - ligando indutor de apoptose relacionado com o TNF

WHO - World Health Organization

## I. Introdução

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória, crónica e autoimune que se caracteriza pela inflamação das articulações. Pode conduzir à destruição do tecido articular e periarticular e causar dor e limitação funcional progressiva. A sua prevalência varia de 0,5 - 1,5% na população dos países desenvolvidos e, em Portugal, estima-se que afete 0,8 a 1,5% da população (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2012). Segundo a *World Health Organization* a artrite reumatoide é a forma mais comum de artrite autoimune e, dez anos após o estabelecimento da doença, pelo menos 50% dos pacientes são incapazes de manter um emprego a tempo integral (WHO, 2015).

A doença periodontal compreende um grupo de doenças inflamatórias que afeta a gengiva e as estruturas de suporte periodontais, sendo a causa mais comum de inflamação oral (Holt et al., 1999). A periodontite caracteriza-se pela destruição dos tecidos de suporte dentários, pela presença de inflamação crónica e consequente libertação constante de mediadores inflamatórios. Há evidências de que a doença periodontal é um fator de risco para o desenvolvimento de outras desordens inflamatórias e sistémicas (Silvestre et al., 2016).

O conceito de que a periodontite e a artrite reumatoide estão associadas foi sugerido há aproximadamente 50 anos e vários estudos têm investigado uma associação epidemiológica entre as doenças. Há evidências de que os pacientes com artrite reumatoide apresentam uma maior suscetibilidade de manifestar periodontite, que pode não ser atribuída, exclusivamente, a uma inadequada higiene oral (Farquharson, Butcher e Culshaw, 2012).

Várias revisões de literatura identificaram possíveis associações entre a doença periodontal e a artrite reumatoide (Mercado et al., 2003; Bartold et al., 2005; de Pablo et al., 2009; Detert et al., 2010; Persson, 2012, *cit. in* Kaur, White e Bartold, 2013), mas até à data a natureza precisa desta associação continua por ser estabelecida.

A presente revisão bibliográfica teve como objetivo o estudo de uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, com particular atenção à seguinte questão previamente definida: "*Pacientes com artrite reumatoide têm maior prevalência e severidade de periodontite em comparação com pacientes sem artrite reumatoide?*". Para tal, foram selecionados e analisados estudos epidemiológicos (caso-controle e coorte) e revisões sistemáticas e meta-análises. Foi estabelecida a limitação temporal de 2010 a 2016 e foram apenas selecionados estudos publicados em inglês, sendo no total incluídos 11 estudos para integrar esta revisão.

As principais limitações encontradas na análise dos estudos selecionados estiveram relacionadas com o desenho de estudo, maioritariamente caso-controle, com o diminuto tamanho das amostras, os parâmetros de avaliação de ambas as doenças variados e pouco rigorosos e a falta de controle dos fatores de confusão.

Em conclusão, a maioria dos estudos selecionados apontam para uma associação: pacientes com artrite reumatoide apresentam uma maior prevalência de periodontite e agravamento dos parâmetros periodontais, quando comparados com indivíduos sem artrite reumatoide. No entanto, são necessários mais estudos, nomeadamente estudos clínicos, com amostras maiores e parâmetros de avaliação de ambas as doenças rigorosos, para validar a associação entre as duas doenças e para elucidar sobre os verdadeiros mecanismos desta associação.

A motivação para a realização da presente revisão prendeu-se com o crescente interesse pela área da Periodontia e preocupação em torno do impacto da saúde periodontal na saúde sistémica.

## **II. Enquadramento teórico**

### **1. Periodontite**

#### **1.1. Definição**

A periodontite é uma doença infecciosa que se manifesta através da inflamação dos tecidos de suporte dos dentes, levando a perda de inserção clínica progressiva, reabsorção óssea alveolar e possível perda dentária. (Carranza, 2012). É caracterizada pela presença de inflamação crónica (Hajishengallis, 2015), sendo causada, essencialmente, por microrganismos específicos, resultando na destruição progressiva do ligamento periodontal e na reabsorção do osso alveolar (Carranza, 2012). É considerada a segunda maior causa de patologia dentária na população humana em todo o Mundo (Almeida et al., 2006).

A periodontite resulta da interação entre os mecanismos de defesa do hospedeiro e o biofilme dentário (Lindhe, 2015) e ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem até ocorrer a destruição do ligamento periodontal e a migração apical do epitélio de união (Almeida et al., 2006).

A progressão da gengivite para a periodontite é caracterizada pelo desenvolvimento de bolsas periodontais, que favorecem a acumulação de placa bacteriana e a alteração da sua composição microbiológica (Pizzo et al., 2010).

#### **1.2. Etiologia**

É atualmente aceite que a colonização do biofilme dentário por parte de microrganismos patogénicos é um dos principais fatores etiológicos da periodontite (Koziel et al., 2014).

A microbiologia da periodontite é complexa e está associada a uma mudança da comunidade microbiana predominantemente Gram-positiva e aeróbia, para uma comunidade bacteriana predominantemente Gram-negativa e anaeróbia.

Estes microrganismos expressam uma ampla variedade de fatores de virulência que vão promover a colonização e invasão das bolsas periodontais, provocando distúrbios no sistema imune do hospedeiro (Kharlamova et al., 2016). Os lipopolissacarídeos (LPSs), que integram a parede celular das bactérias Gram-negativo, desempenham um papel fundamental na ativação do sistema imune do hospedeiro, promovendo a expressão 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 progressão de gengivite para periodontite é fortemente regulada por fatores do hospedeiro, como a hereditariedade, e por fatores ambientais, como o hábito tabágico, que são igualmente importantes e determinantes para a ocorrência e severidade da doença (Page et al., 1997).

### **1.3. Patogénese**

Numa fase inicial (gengivite), as mudanças patológicas verificadas estão associadas à presença de microrganismos orais que aderem ao dente ou ao sulco gengival, capazes de sintetizar produtos que causam danos às células epiteliais e do tecido conjuntivo, assim como aos constituintes intercelulares (Carranza, 2012). Os microrganismos expressam metabolitos e toxinas, que ativam uma resposta imunológica, ocorrendo uma interação constante entre as bactérias patogénicas e as células do sistema imune do hospedeiro (Lindhe, 2015).

Uma segunda fase da resposta imune do hospedeiro é ativada se os mecanismos de defesa deste forem insuficientes para controlar a inflamação (Detert et al., 2010). Quando 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 presença destas bactérias estimulam neutrófilos polimorfonucleares, monócitos, células B, células T e fibroblastos a produzir vários mediadores inflamatórios como citocinas, proteínas de fase aguda e enzimas proteolíticas (Mootha et al., 2016). Devido à estimulação dos recetores CD14, pelos complexos LPS, os macrófagos expressam a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e as citocinas pro-inflamatórias IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que participam na reabsorção óssea periodontal (Detert et al., 2010).

A expressão 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 microrganismo. 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).

#### **1.4. Manifestações clínicas**

Clinicamente, a periodontite caracteriza-se pela alteração de cor, textura e volume da gengiva marginal, aumento da profundidade clínica das bolsas periodontais, hemorragia à sondagem, perda do nível de inserção clínico, recessão gengival, reabsorção óssea, lesões de furca, aumento da mobilidade dentária e eventual perda de peças dentárias. No exame radiográfico é possível observar perda de suporte ósseo (Lindhe, 2015).

A lesão que inicia o desenvolvimento da periodontite é a inflamação gengival, em resposta a bactérias patogénicas. As características desta doença incluem a transição de um sulco gengival para uma bolsa periodontal patológica, formação de placa bacteriana, inflamação periodontal, perda do nível de inserção clínica e reabsorção óssea alveolar (Carranza, 2002).

A periodontite é sempre precedida pela gengivite, mas nem todos os casos de gengivite progredem para periodontite. A característica clínica que distingue estas duas condições é a presença de perda de inserção clinicamente detetável (Carranza, 2012).

### **1.5. Classificação**

Ao longo dos anos foram utilizadas diferentes classificações, que foram sendo alteradas com a melhoria da compreensão sobre a etiologia e patogénese das doenças periodontais (Carranza, 2012).

A classificação mais recente e, consensualmente aceite, foi apresentada e discutida em 1999, no "International Workshop for a Classification of Periodontal diseases and conditions". Esta dividiu, genericamente, as doenças periodontais em periodontite crónica, periodontite agressiva, periodontite como manifestação de doenças sistémicas, doença periodontal necrosante, abscessos periodontais, lesões combinadas periodontais-endodônticas e deformidades ou condições de desenvolvimento ou adquiridas (Armitage, 1999).

Armitage (1999) classificou, ainda, a periodontite de acordo com a sua extensão e severidade. A extensão da doença foi classificada como localizada, quando 30% ou menos locais estão afetados, e generalizada, quando esta percentagem ultrapassa os 30%. Relativamente à severidade, é classificada como leve, quando a perda do nível de inserção clínico é de 1 a 2 mm; moderada, quando a perda do nível de inserção clínico é de 3 a 4 mm, e severa, quando a perda do nível de inserção clínica é maior que 5 mm.

A periodontite crónica é a forma mais "comum" da doença, ocorrendo maioritariamente em adultos, com uma taxa de progressão relativamente baixa. A sua extensão e severidade são, em grande parte, proporcionais à presença de fatores etiológicos locais (Lindhe, 2015).

## **2. Artrite reumatoide**

### **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 considerada 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).

É atualmente aceite que a primeira descrição de um quadro clínico idêntico ao que hoje se designa por “artrite reumatoide” pertence a Landré-Beauvais, que na sua tese apresentada à Escola de Medicina de Paris, no ano de 1800, estudou nove doentes do sexo feminino que sofriam de uma nova espécie de gota, a que chamou “gota asténica primitiva”. Cerca de meio século depois, em 1853, Charcot descreveu um quadro semelhante, ao qual deu o nome de “reumatismo articular progressivo”, mas foi Baring Garrod quem introduziu, em 1859, a designação de artrite reumatoide e a distinguiu pela primeira vez da gota (Judas, 2006).

### **2.2. Epidemiologia**

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).

Ocorre com maior frequência em mulheres do que em homens, com um ratio de 2-3:1. Estudos realizados em países da América Latina e em África demonstram uma maior

predominância da doença em mulheres quando comparado com os homens, com um ratio de 6-8:1. Várias teorias foram sugeridas para explicar esta preponderância, centrando-se a sua maioria no papel do estrogénio no aumento da resposta imunológica (Fauci et al., 2013).

Segundo o Estudo Epidemiológico de Doenças Reumáticas em Portugal, apresentado em 2014, a prevalência da artrite reumatoide em Portugal é de 0,7% (1,1% mulheres e 0,3% homens) e os pacientes com artrite reumatoide, em comparação com outros pacientes reumáticos, apresentam maior incapacidade funcional e referem pior qualidade de vida. (Reuma Census, 2014).

Mais de metade da despesa total com a artrite reumatoide está associada a custos relacionados com a produtividade (Laires, Gouveia e Branco, 2014). Birnbaum et al. (2010) (*cit. in* Laires, Gouveia e Branco, 2014) estimaram que os custos anuais da artrite reumatoide nos Estados Unidos ascendem aos 19,3 mil milhões de dólares anuais. Na Europa, Lundkvist et al. (*cit. in* Laires, Gouveia e Branco, 2014) estimaram que, em 2006, a artrite reumatoide representou um custo médio anual, por doente, de €13 000, variando consoante o país, com Portugal a registar um custo médio anual por doente de €10 673.

### **2.3. 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 seguramente importantes no seu determinismo 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, hormonas e infeção) para explicar as diferenças de incidência da doença (Scher et al., 2012).

### **2.3.1. Considerações genéticas**

É reconhecido que os fatores genéticos contribuem para a ocorrência e severidade da artrite reumatoide, mas continua ainda incerto qual o impacto destes no mecanismo desencadeante da doença (Fauci et al., 2013). Estudos em gêmeos e famílias apresentam uma forte evidência de que o risco da doença entre familiares é influenciado por fatores genéticos compartilhados (Alamanos e Drosos, 2004).

Os alelos associados a um maior risco de artrite reumatoide estão localizados no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e é estimado que um terço da suscetibilidade genética derive deste locus (Fauci et al., 2013). É dado como certo que existe uma relação entre a artrite reumatoide e os antígenos de histocompatibilidade da classe II, mais concretamente com o antígeno HLA-DR4 (Judas, 2006).

O alelo associado a um maior risco de desenvolvimento da doença é o 0401 (HLA-DR4), enquanto outros conferem um risco mais moderado (0101, 0901). Foram também identificados vários alelos de risco para a artrite reumatoide não associados ao MHC, responsáveis por aproximadamente 5% do risco genético. Estes apresentam um risco baixo para o desenvolvimento da doença, variando segundo a etnia. (Fauci et al., 2013).

### **2.3.2. Fatores ambientais**

A artrite reumatoide é uma doença complexa em que a compreensão da sua etiologia está dependente da definição de fatores ambientais, que num contexto genético específico podem iniciar reações imunes com potencial de contribuir para o seu desenvolvimento (Klareskog et al., 2006).

Os fatores ambientais têm sido implicados na patogénese da artrite reumatoide e, em teoria, estimulantes ambientais podem agir sinergicamente com outro fator para promover a inflamação na artrite reumatoide (Fauci et al., 2013).

Atualmente, um dos fatores ambientais mais associado ao desenvolvimento da doença é o hábito tabágico. Pacientes fumadores apresentam níveis mais elevados de proteínas citrulinadas nos fluídos broncoalveolares, em comparação com pacientes não fumadores. Considera-se que a exposição, a longo prazo, possa induzir a citrulinização de proteínas nos pulmões e aumentar a expressão de peptídeos com capacidade de indução de uma resposta imunológica (Fauci et al., 2013).

A associação entre o risco de artrite reumatoide e o tabaco tem sido registrado em estudos transversais e longitudinais, sendo que a severidade e o *outcome* da doença parecem também ser influenciados pelo hábito tabágico (Alamanos e Drosos, 2004).

Agentes ambientais como o stress, obesidade e exposição a toxinas como sílica e óleos minerais, podem igualmente promover a expressão de antígenos pós-translacionais modificados (ACPA) (Watts et al., 2013).

### **2.3.3. Microrganismos**

Após a descoberta, em 1931, de que o sêrum de paciente com artrite reumatoide pode aglutinar espécies de *streptococcus*, os investigadores começaram a procurar com maior intensidade uma etiologia infecciosa para a doença (Fauci et al., 2013).

Foi proposto que a inflamação sinovial e dos tecidos moles adjacentes pode ser iniciada por fatores microbianos, como ADN bacteriano e lipopolissacarídeos. Bactérias gastrointestinais e urogenitais como a *Yersinia*, *Salmonella*, *Camphylobacter*, *Shigella*, e *Chlamydia*, foram associadas com a artrite reumatoide (Bas, 1995; Branigan, 1996; Hyrich, 2001; Zhang, 2003, *cit. in* Rodriguez et al., 2010).

Determinados vírus, como o Epstein-Barr, têm despertado interesse nos últimos 30 anos, devido à sua ubiquidade, habilidade de permanecer no hospedeiro por muitos anos e frequente associação com patologias artríticas. O ADN do vírus Epstein-Barr foi detetado no fluido sinovial e nas células sinoviais de pacientes com artrite reumatoide (Fauci et al., 2013).

Recentemente, têm surgido estudos que associam a bactéria *Porphyromonas gingivalis* à artrite reumatoide, uma vez que esta bactéria é o único microrganismo capaz de expressar a deaminase peptidil arginina, necessária na formação de peptídeos citrulinizados, podendo desempenhar um papel importante na evolução dos ACPA (El-Gabalawy, 2009).

Vários estudos têm detetado a presença de anticorpos contra a bactéria *P.gingivalis* (Ogrendik et al., 2005; Mikuls et al., 2009; Hitchon et al., 2010) e de ADN da mesma (Moen et al., 2006; Martinez-Martinez et al., 2009; Reichert et al., 2013) na corrente sanguínea e fluido sinovial de pacientes com artrite reumatoide.

#### **2.4. Patogénese**

As doenças autoimunes são caracterizadas pelo desenvolvimento de uma inflamação crónica, 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 patogénese 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).

#### **Início da resposta sistémica e autoimune**

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 anti-proteínas citrulinadas na corrente sanguínea dos pacientes, muito tempo antes das manifestações clínicas (Fauci et al., 2013). A presença de peptídeos citrulinados tem sido apontada como um importante agente no desenvolvimento da patologia (Clifton e

Moni, 2013). A enzima peptidilarginina deaminase (PAD) catalisa a conversão de resíduos de arginina em resíduos de citrulina nas proteínas, ocorrendo assim a citrulinização da proteína e consequente alteração da sua estrutura e função (Rodriguez et al., 2010).

Em pacientes que vão desenvolver artrite reumatoide, há uma quebra 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 (Fauci et al., 2013).

Estimulantes ambientais devem interagir com outros fatores de modo a promover inflamação na artrite reumatoide (Fauci et al., 2013). Para os ACPA atingirem a articulação sinovial, é necessário que ocorra dano na articulação, que pode ser mecânico ou microbiano. Na presença de inflamação são recrutadas células dendríticas, células T, macrófagos e mastócitos. A artrite reumatoide desenvolve-se através de processos que envolvem a apresentação do complexo ACPA - anti-proteínas citrulinada 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 reconhecendo o complexo imune ACPA-proteína citrulinada, vai gerar uma resposta inflamatória aguda, promover o aumento da vasodilatação e consequente aumento de fluxo sanguíneo para a área afetada, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento leucocitário (Watts et al., 2013).

#### Mecanismo de inflamação, destruição articular e reabsorção óssea

Na artrite reumatoide, através de mecanismos de contato celular e liberação 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).

Os macrófagos são mediadores importantes no desenvolvimento da inflamação, uma vez que produzem várias citocinas pró-inflamatórias dentro da articulação, como TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23. Os fibroblastos sinoviais produzem IL-1, IL-2 e TNF $\alpha$ . O TNF $\alpha$  é uma citocina essencial no processo de inflamação sinovial, uma vez que promove a adesão de moléculas às células endoteliais, promove o influxo de leucócitos para o microambiente sinovial, estimula a angiogênese, sensibiliza os recetores de dor e leva à osteoclastogênese (Fauci et al., 2013).

Células B ativadas dão origem a plasmócitos que produzem anticorpos, incluindo o fator reumatoide e o ACPA. Fatores reumatoides podem formar complexos imunes dentro da articulação, que contribuem para o processo patogénico da doença, uma vez que fixam proteínas de complemento e promovem a libertação de citocinas pró-inflamatórias, impulsionando a inflamação sinovial (Fauci et al., 2013).

As células T CD4<sup>+</sup> desempenham, também, um papel importante na patogénese da artrite reumatoide. O co-recetor CD4 na superfície das células T liga-se a moléculas invariáveis do complexo de histocompatibilidade major II (MHC-II), estabilizando o complexo MHC - peptídeo - células T. Uma vez que os alelos no MHC-II estão associados a um maior risco de desenvolvimento de artrite reumatoide, pode-se considerar que a ativação das células T CD4<sup>+</sup> desempenha um papel na patogénese da doença (Fauci et al., 2013).

As células T<sub>H</sub>17 expressam vários mediadores pró-inflamatórios como IL-17, IL-21, IL-22, TNF $\alpha$  e o fator estimulante de colónias granulocitárias e de macrófagos (GM-CSF). Há evidências substanciais, tanto em estudos em animais como em humanos, que a IL-17 é importante na promoção da inflamação articular, bem como na destruição da cartilagem e do osso sub-condral (Fauci et al., 2013).

As células monocitárias no espaço sinovial, quando expostas ao M-CSF e a recetores ativadores do ligante de fator nuclear  $\kappa$ B (RANKL), vão-se diferenciar em osteoclastos. O RANKL é expresso pelas células estromais, fibroblastos sinoviais e células T e, uma vez ligado ao seu recetor RANK, vai estimular a diferenciação dos osteoclastos e a reabsorção óssea (Fauci et al., 2013).

Na artrite reumatoide, a destruição articular resulta da consequência da interação de vários eventos temporários, que ocorrem num mesmo espaço na articulação sinovial. Os mediadores IL-1 e TNF $\alpha$ , em conjunto com outras citocinas, induzem a produção de óxido nítrico. A IL-1 também induz a produção de proteínases (MMP-1, MMP-3, MMP-8 e MMP-13) envolvidas na destruição da cartilagem (Watts et al., 2013).

O aumento da perda óssea é apenas uma parte na patologia da artrite reumatoide, uma vez que a diminuição de formação óssea desempenha um papel importante na remodelação óssea nos locais de inflamação e evidências recentes afirmam que a inflamação suprime a formação óssea (Fauci et al., 2013).

## **2.5. Manifestações clínicas**

A incidência da artrite reumatoide aumenta entre os 25 e os 55 anos, estabilizando até aos 75 e diminuindo após esta idade. A manifestação de sintomas resulta, na maioria dos casos, de inflamação articular, de tendões e bursas (Fauci et al., 2013).

O padrão de envolvimento inicial das articulações pode ser monoarticular, oligoarticular (mais de quatro articulações envolvidas) ou poliarticular (mais de cinco articulações envolvidas), frequentemente com distribuição simétrica. A artrite reumatoide tem início insidioso, afeta principalmente a articulação interfalangeana proximal e metacarpofalangeana, podendo também afetar outras articulações (Watts et al., 2013).

A destruição progressiva de articulações e tecidos moles pode tornar-se crónica, levando a deformidades irreversíveis. Grandes articulações como os joelhos e ombros são

também frequentemente afetadas, apesar de se poderem manter assintomáticas durante vários anos, após os primeiros sintomas (Fauci et al., 2013).

Além das estruturas articulares e periarticulares, pode também afetar o tecido conjuntivo de qualquer parte do organismo, originando as mais variadas manifestações sistêmicas (Judas, 2006). Podem verificar-se ainda manifestações extra-articulares durante o desenvolvimento clínico da artrite reumatoide e mesmo antes do início desta doença (Fauci et al., 2013), como nódulos reumatoides, fibrose pulmonar, pericardite, vasculite e síndrome de Sjögren's secundário (Fonseca, 2010).

Associada à severidade da resposta inflamatória local e sistêmica, o desenvolvimento da doença pode ser acompanhado de sintomas não específicos, como rigidez matinal, fadiga, perda de peso, febre e dano articular funcional precoce. Neste contexto, a depressão e a fadiga estão associadas ao processo inflamatório da artrite reumatoide e podem provocar stress psicológico e uma redução significativa da qualidade de vida. Níveis elevados de incapacidade têm impacto negativo no contexto social e no estado psicológico dos pacientes (Watts et al., 2013).

Doença ativa e não controlada levam a perda funcional, invalidez precoce e aumento da taxa de mortalidade. Pelo contrário, diagnóstico precoce, aplicação de sistemas de diagnóstico, estratificação de pacientes segundo marcadores de prognóstico e tratamento apropriado são cruciais para um melhor prognóstico (Watts et al., 2013).

O diagnóstico da artrite reumatoide é considerada uma urgência médica, uma vez que 90% dos doentes têm erosões ósseas ao fim de 2 anos, se não forem diagnosticados e tratados precoce e corretamente (Direção Geral de Saúde, 2004)

Trata-se de uma doença heterogénea e, como tal, pode evoluir de forma benigna, com pouco ou nenhum compromisso funcional, poucas crises inflamatórias e lesões radiológicas mínimas ao fim de dez anos de evolução ou, pelo contrário, ser causa de destruições articulares rápidas, associadas a uma incapacidade funcional marcada e,

noutros casos, apresentar um envolvimento visceral, que pode pôr em risco a vida do paciente (Judas, 2006).

## **2.6. Diagnóstico e classificação**

O diagnóstico clínico da artrite reumatoide baseia-se em sinais e sintomas de artrite inflamatória crônica e deve-se apoiar em exames laboratoriais e radiográficos, que são importantes suplementos de informação (Fauci et al., 2013).

Os sintomas manifestados resultam da inflamação articular e os pacientes com a doença relatam, frequentemente, rigidez matinal articular com duração superior a uma hora, que alivia após atividade física. Uma vez estabelecida a doença, as articulações mais tipicamente afetadas são pequenas articulações, como os pulsos, as metacarpofalangeanas e as interfalangeana proximais (Fauci et al., 2013).

O envolvimento das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeana proximal é, tipicamente bilateral, podendo levar a destruição articular, subluxação ou luxação e eventual anquilose articular. As deformidades mais características da artrite reumatoide são o polegar em Z, dedos pescoço de cisne e botoeira (Watts et al., 2013).

Os marcadores laboratoriais têm um papel importante no diagnóstico, follow-up, avaliação e prognóstico. Na fase inicial da doença, a presença do fator reumatoide e de ACPA permite a diferenciação entre outras formas de artrite. O diagnóstico diferencial deve ser realizado para artrite psoriática, polimialgia reumática, artrite reativa, doença de Lyme, gota e osteoartrite (Watts et al., 2013).

O fator reumatoide e o anticorpo anti-proteína citrulinada são dois marcadores utilizados no diagnóstico da artrite reumatoide (Kourilovitch, Maldonado e Prado, 2014).

O fator reumatoide é um auto-anticorpo que está presente em, aproximadamente, 70% a 80% dos pacientes com artrite reumatoide (Watts et al., 2013). Cerca de 1% a 5% da população saudável pode também apresentar fator reumatoide (Fauci et al., 2013). Um resultado negativo de fator reumatoide não excluiu o diagnóstico de artrite reumatoide e um resultado positivo deve ser cuidadosamente interpretado de acordo com os achados clínicos (Mota, Neta e Carvalho, 2009).

Níveis elevados de fator reumatoide estão relacionados com doença agressiva, nódulos reumáticos e manifestações extra-articulares (Vittecoq et al., 2003, *cit. in* Mota, Neta e Carvalho, 2009). A especificidade deste teste é de 80% a 84% e a sua sensibilidade varia entre 59% e 79% (Niewold, Harrison e Paget, 2007).

Nos últimos anos, têm sido identificados e caracterizados novos anticorpos associados à artrite reumatoide, que apresentam maior especificidade, permitindo o aperfeiçoamento dos testes de diagnóstico serológicos (Egerer, Feist e Burmester, 2009). Recentemente, os anticorpos anti-proteínas citrulinadas são considerados um marcador importante no diagnóstico da artrite reumatoide, uma vez que, em comparação com o fator reumatoide, apresentam maior especificidade (Mota, Neta e Carvalho, 2009).

Os ACPA são detetados por testes serológicos, como o método de ELISA, através da utilização de substratos citrulinados sintéticos, um peptídeo citrulinado cíclico, altamente reconhecido pelos anticorpos anti-proteínas citrulinadas cíclicas (anti-CCP) (De Rycke et al., 2004). Este teste apresenta elevada especificidade, entre 90% e 97%, mas uma baixa sensibilidade, entre 44% e 56% (Niewold, Harrison e Paget, 2007).

Há evidências que os anti-CCP estão associados a quadros de artrite reumatoide ativa e mais destrutivos (Niewold, Harrison e Paget, 2007). Estes anticorpos estão associados à progressão da doença, podendo ser detetados na corrente sanguínea mais de dez anos antes do início das primeiras manifestações clínicas da artrite reumatoide (Farquharson, Butcher e Culshaw, 2012).

As proteínas de fase aguda, a proteína C reativa e a velocidade de hemossedimentação, são muito utilizadas para medir a atividade inflamatória da artrite reumatoide (Siemons et al., 2014). Níveis elevados destes marcadores podem estar relacionados com quadros inflamatórios mais severos e com uma maior destruição estrutural (Watts et al., 2013). Apesar de não serem específicos da artrite reumatoide são, muitas vezes, utilizados para distinguir condições musco-esqueléticas inflamatórias e não inflamatórias (Watts et al., 2013).

Em 2010, o American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (EULAR) reviram a classificação de 1987 da ACR, com o objetivo específico de desenvolver novos critérios, para facilitar o estudo de pacientes em estágios iniciais da artrite reumatoide (Aletaha et al., 2010). Esta classificação baseou-se na revisão de critérios avaliados num *score* de 0 a 10, sendo considerado diagnóstico de artrite reumatoide, um *score* maior ou igual a 6 (Fauci et al., 2013).

Os critérios de diagnóstico, definidos em 2010, compreendem quatro domínios que incluem o número e tipo de articulações afetadas, marcadores serológicos (fator reumatoide e ACPA), reagentes inflamatórios (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) e a duração dos sintomas (Watts et al., 2013). Estes critérios de classificação têm como objetivo distinguir pacientes numa fase inicial da doença, com elevada probabilidade de desenvolver um envolvimento crónico com sinovite persistente e dano articular (Fauci et al., 2013) (**Quadro 1, Anexos**).

Pacientes com artrite reumatoide erosiva, com história compatível com os critérios de diagnóstico de 2010 e com doença de longa duração, incluindo com doença inativa, com informação clínica anterior compatível com os critérios de 2010, são classificados com artrite reumatoide (Aletaha et al., 2010).

Os exames radiográficos são um importante meio de diagnóstico para a artrite reumatoide e para controlar a progressão de lesões articulares. O raio-X é um dos exames mais utilizados, mas a sua visualização limita-se a estruturas ósseas. Pelo contrário, a ressonância magnética permite detetar alterações dos tecidos como sinovite,

fornecendo informação adicional importante para o diagnóstico e decisão clínica na artrite reumatoide (Fauci et al., 2013).

A incapacidade funcional dos pacientes com artrite reumatoide pode ser avaliada através de um *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), sendo influenciada pela idade, duração da doença, atividade da doença (que se reflete no número de articulações afetadas) e dano articular radiográfico (Watts et al., 2013).

Para avaliar a atividade da artrite reumatoide, pode-se recorrer ao *Score* de Atividade da doença-28 (DAS-28), que é calculado através de uma fórmula matemática complexa e é frequentemente utilizado para classificar estágios de baixa atividade e remissão. Este utiliza 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeas, interfalangeas proximais e joelhos), avaliando a presença de dor, desconforto e inchaço das articulações, a velocidade de hemossedimentação e a saúde geral do paciente de acordo com a perspectiva do mesmo (Fauci et al., 2013).

## **2.7. Tratamento da artrite reumatoide**

Atualmente, a artrite reumatoide é considerada uma doença crônica e sem cura, sendo a remissão ou a diminuição da atividade da doença o objetivo do tratamento (Watts et al., 2013).

Nos últimos anos, a artrite reumatoide sofreu uma evolução na sua estratégia terapêutica. Há evidências que sugerem que uma terapêutica agressiva e precoce poderá reduzir a incapacidade funcional, a morbidade e a mortalidade dos doentes, contribuindo para que a sua terapêutica seja, atualmente, considerada uma “urgência reumatológica” (Krause et al., 2000, *cit. in* Fonseca, 2010).

Atualmente, a estratégia de tratamento da artrite reumatoide tem como objetivos uma terapia precoce e agressiva, de modo a prevenir dano articular e a incapacidade funcional, a modificação frequente da terapia com utilização de adjuvantes se necessário, uma terapêutica individualizada de forma a maximizar a resposta e a

minimizar efeitos adversos e a alcançar a remissão da doença, sempre que possível (Fauci et al., 2013).

A atividade clínica da artrite reumatoide reflete a atividade inflamatória, que é uma das variáveis que mais influenciam a decisão de tratamento, uma vez que a inflamação articular é a principal responsável pelo dano articular (Fauci et al., 2013). O tratamento da doença tem como foco o controlo precoce e intensivo do processo inflamatório (Nikiphorou et al., 2014).

A terapia farmacológica pode incluir anti-inflamatórios não esteroides como terapia adjuvante, corticosteroides para controlo da atividade da doença, fármacos modificadores de artrite reumatoide (DMARDs) clássicos e biológicos (Fauci et al., 2013).

Os DMARDs clássicos têm a capacidade de abrandar ou prevenir a progressão da doença, sendo o metotrexato o fármaco de eleição para o tratamento da artrite reumatoide e a referência para terapias combinadas. Os DMARDs biológicos são moléculas que modulam citocinas e moléculas da superfície celular como o TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 células CD20 (Fauci et al., 2013), que demonstraram ajudar a retardar a progressão radiográfica das lesões da artrite reumatoide (Gashi et al., 2014).

A realização de fisioterapia e de atividade física deve ser considerada no plano de reabilitação do paciente com artrite reumatoide, de modo a aumentar a força muscular e o estado geral de saúde. A cirurgia pode também desempenhar um papel importante no controlo da destruição articular, uma vez que pode corrigir deformidades, estabilizar articulações e diminuir a incapacidade funcional, melhorando a qualidade de vida do paciente (Nikiphorou et al., 2014).

### 3. Associação entre a Periodontite e a Artrite reumatoide

Nos últimos anos, o conceito de infecção focal, isto é, efeitos sistêmicos em consequência de bactérias orais, tem vindo a alterar-se e a assentar na ideia de que há uma correlação entre a periodontite crónica e as doenças sistémicas. Em 1996, o *World Workshop in Periodontics* introduziu o termo medicina periodontal como disciplina focada na validação desta inter-relação, em estudos de modelos animais e humanos (Pizzo et al., 2010).

Com o objetivo de educação da população, em Julho de 1998, a *American Academy of Periodontology* lançou o apelo: as infeções orais podem desempenhar um papel importante em desordens que envolvem outras partes do corpo. Atualmente é geralmente aceite que a condição oral está relacionada com a saúde sistémica e que uma saúde oral deficitária pode ocorrer, concomitantemente, com doenças sérias e/ou predispor para patologias sistémicas (Pizzo et al., 2010).

Persson (2012) defende que, de uma perspetiva histórica, a periodontite e a artrite reumatoide são associadas desde o início do século XIX, quando o médico e político Benjamin Rush afirmou que a extração total das peças dentárias era a cura para a artrite reumatoide. Esta terapia tornou-se comum no início do século XX, promovendo a teoria de infecção focal e a erradicação dentária. Em 1952, a *American Medical Association* clarificou que esta prática não é baseada em evidência científica e que a extração de todas as peças dentárias não deve ser considerada como uma abordagem terapêutica da artrite reumatoide.

Farquharson, Butcher e Culshaw (2012) afirmam que o primeiro conceito de relação entre a periodontite e a artrite reumatoide foi sugerido, em 1964, por Liubomorova, sendo os mecanismos inflamatórios comuns, uma das hipóteses mais amplamente descritas na literatura (Snyderman e McCarthy, 1982, *cit. in* Farquharson, Butcher e Culshaw, 2012).

Vários estudos sugerem que indivíduos com artrite reumatoide apresentam maior prevalência de periodontite e formas mais severas de doença periodontal, quando comparados com indivíduos sem artrite reumatoide, sugerindo uma associação entre as duas doenças (Kässer et al., 1997; Gleissner et al., 1998; Mercado, Marshall e Bartold, 2003; Havemose-Poulsen et al., 2006; Pischon et al., 2008; Dissick et al., 2010, *cit. in* Okada et al., 2013).

### **3.1. *Porphyromonas gingivalis* e a citrulinização de proteínas**

#### **As bactérias orais 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, em 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 está no centro deste modelo de 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 investigadores, uma vez que é, até à data, o único procarionte conhecido capaz de expressar a PAD, uma enzima capaz de converter os resíduos de arginina em citrulina, promovendo a citrulinização de proteínas (Brusca, Abramson e Scher, 2014).

A *P. gingivalis* é uma bactéria Gram negativa, anaeróbia e oportunista, desde há muito reconhecida pelo seu papel no desenvolvimento de inflamações crónicas 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 patogénese da artrite reumatoide (Okada,

2013). Há 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).

É, atualmente, o único procariota conhecido capaz de expressar a enzima PAD, responsável pela modificação da arginina em citrulina, induzindo alterações na estrutura e função das proteínas (Mikuls et al., 2012). Esta enzima leva à citrulinação das proteínas do hospedeiro e à produção de auto-antígenos (anticorpos anti-CCP) (Rodríguez 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 colagénio, interromper a cascata de coagulação, degradar e modificar imunoglobinas e citocinas (Kharlamova et al., 2016) e beneficiar da resposta do sistema inato do hospedeiro (Lindhe, 2015).

Foi reportado que, *in vitro*, esta bactéria promove a apoptose de condrócitos e, em estudos animais, induz lesões inflamatórias crônicas extra-sinoviais, que contribuem para o desenvolvimento da artrite reumatoide (Okada, 2013).

Pischon et al. (2008) (*cit. in* Detert et al., 2010) demonstrou que a *P.gingivalis* é capaz de invadir condrócitos primários humanos, que foram isolados das articulações dos joelhos, e induzir efeitos celulares e, como consequência, levar ao comprometimento do ciclo celular e ao aumento da apoptose celular nesses condrócitos.

### **3.2. Mecanismos fisiopatológicos comuns entre a periodontite e a artrite reumatoide**

Há evidências de que a periodontite e a artrite reumatoide partilham mecanismos fisiopatológicos (Rodríguez et al., 2010). Ambas as 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 a periodontite, e de fase pré-articular para manifestações clínicas da artrite reumatoide - e fases de remissão e exacerbação (Kinane et al., 2011).

A periodontite e a artrite reumatoide 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 metaloproteínases e a níveis elevados de MMPs e PGE<sub>2</sub>, estão associados a periodontite ativa (Bartold, Marshall e Haynes, 2005).

Estudos realizados ao fluido crevicular de pacientes saudáveis e com periodontite crônica evidenciaram que o aumento do RANK foi uma característica específica da periodontite, estando ausente quer nos indivíduos saudáveis, quer nos com gengivite (Bostanci et al., 2007, *cit. in* Berthelot e Le Goff, 2010).

Doenças como a artrite reumatoide e a periodontite predispõem para a reabsorção óssea osteoclástica, por produção de citocinas pro-inflamatórias como IL-1 e TNF- $\alpha$  (Srinivasan, 2013). Bartold et al. (2005) (*cit. in* Kaur, White e Bartold, 2013) investigaram a relação entre a ativação osteoclástica e o dano vascular e formularam a hipótese de que a periodontite e a artrite reumatoide 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.

### 3.3. Modelo "Two-hit" de exacerbação mútua

Este modelo 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 artrite reumatoide 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, MMP-9) (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, conseqüente, reabsorção óssea (Lotz et al., 1995; McGee et al., 1998, *cit. in*: Golub et al., 2006).

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, *cit. in* Rosenstein, Kushner e Kramer, 2015).

### III. Materiais e métodos

A presente revisão bibliográfica teve como objetivo investigar, através da análise da evidência científica disponível, uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, com particular atenção na seguinte questão:

- Pacientes com artrite reumatoide têm maior prevalência e severidade de periodontite, relativamente a pacientes sem artrite reumatoide?

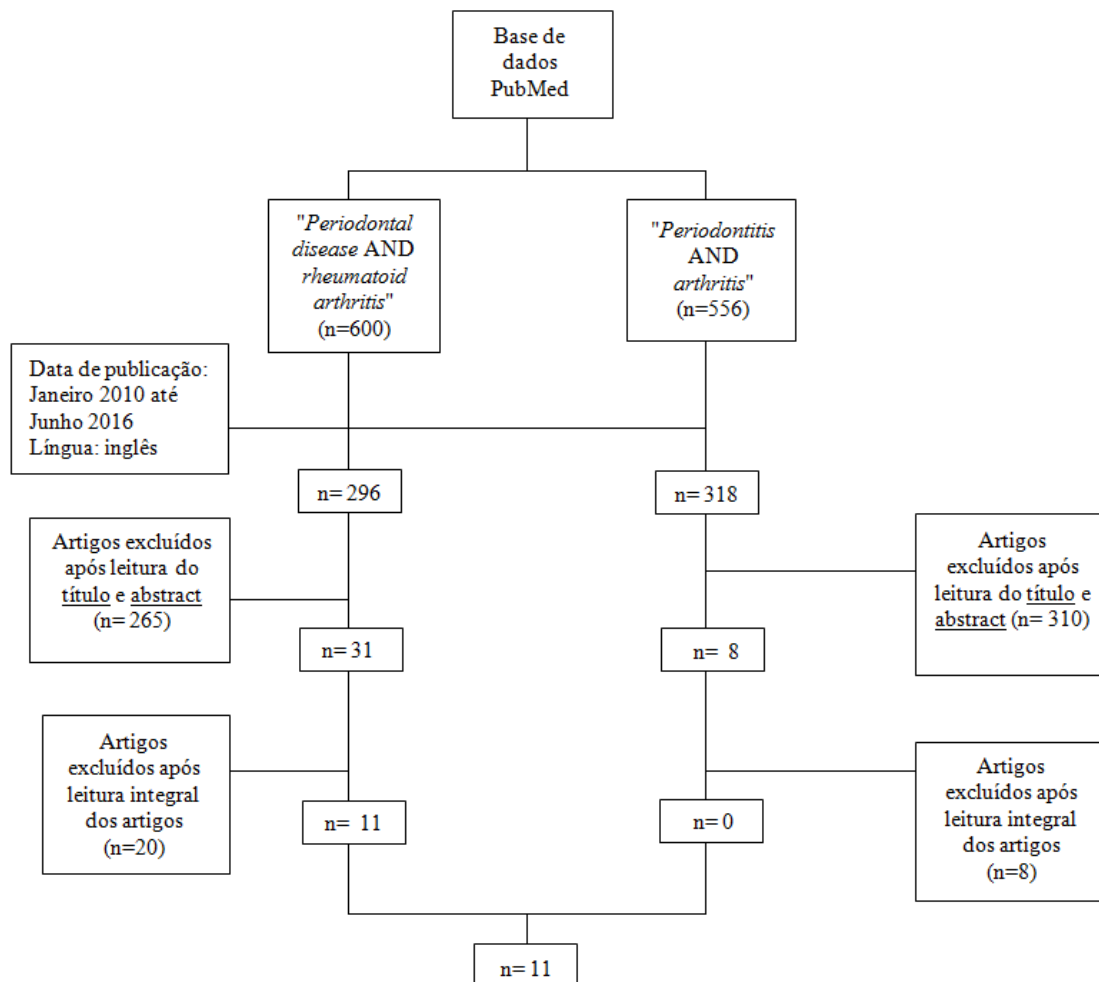
Com esse intuito, procedeu-se à realização de duas pesquisas na base de dados PubMed com as combinações de palavras-chave "*Periodontal disease AND rheumatoid arthritis*" e "*Periodontitis AND arthritis*". Estabeleceu-se o limite temporal de Janeiro de 2010 a Junho de 2016 e foram excluídos os artigos não publicados em língua inglesa. Selecionaram-se apenas estudos em humanos, observacionais (coorte e caso-controle), revisões sistemáticas e meta-análises.

Considerou-se, também, como critérios de inclusão, estudos onde foram avaliados parâmetros periodontais e/ou a prevalência da periodontite em pacientes com artrite reumatoide.

Da combinação *Periodontal disease AND rheumatoid arthritis* identificaram-se 600 artigos e, após limitação temporal e linguística, 296 artigos. Com base no título e abstract foram excluídos 265 artigos, segundo os critérios de exclusão estabelecidos: 22 estudos em animais, 18 *in vitro*, 2 artigos repetidos, 1 incompleto, 125 artigos não relacionados com o tema em estudo, 54 não relacionados com o objetivo estabelecido, 42 revisões de literatura e 1 *case report*. Selecionaram-se 31 artigos para avaliação integral do texto e, após uma análise detalhada, excluíram-se 9 artigos por não responderem ao objetivo estabelecido. Com base no desenho de estudo, procedeu-se à rejeição de 10 artigos por não compreenderem os critérios determinados, bem como de uma carta para editor. Desta combinação de palavras-chave, selecionaram-se 11 artigos para integrar esta revisão.

Da combinação *Periodontitis AND arthritis* resultou um total de 556 artigos e, após aplicação dos critérios de inclusão, temporais e linguísticos, obtiveram-se 318 artigos. Com base no título e no abstract, foram rejeitados 310 artigos, 11 dos quais já estavam incluídos na pesquisa anterior, e selecionados 8 para leitura integral do texto e avaliação do desenho do estudo. Excluíram-se 7 estudos, 6 por que não respondiam ao objetivo e 2 por que a avaliação da periodontite foi realizada através de questionários e da percepção do paciente. Desta segunda combinação de palavra-chave, não se selecionou nenhum estudo.

No total, a presente revisão bibliográfica incluiu 11 estudos: 2 revisões sistemáticas com meta-análise, 2 estudos de coorte e 7 estudos caso-controlo. (Tabela 1).



## IV. Resultados

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Desenho do estudo</b>
<i>Dissick et al.</i>	2010	"Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study"	Estudo caso-controlo
<i>Abdelsalam et al.</i>	2011	"Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state"	Estudo caso-controlo
<i>Ranade S.B. e Doiphode S.</i>	2012	"Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis?"	Estudo caso-controlo
<i>Rajkarnikar et al.</i>	2013	"Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis"	Estudo caso-controlo
<i>Joseph et al.</i>	2013	"Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study"	Estudo caso-controlo
<i>Susanto et al.</i>	2013	"Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis"	Estudo caso-controlo
<i>Eriksson et al.</i>	2016	"Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study"	Estudo caso-controlo
<i>Torzczaban et al.</i>	2012	"Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study"	Estudo coorte
<i>Grasso et al.</i>	2015	"Using big data to evaluate the association between periodontal disease and rheumatoid arthritis"	Estudo coorte
<i>Kaur S., White S., Bartold PM.</i>	2013	"Periodontal disease and Rheumatoid arthritis: a systematic review"	Revisão sistemática e meta-análise
<i>Fuggle et al.</i>	2016	"Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis"	Revisão sistemática e meta-análise

Tabela 1: Resultados da pesquisa bibliográfica

### **Estudos caso-controlo (Tabela 1, Anexos)**

*Dissick et al.* (2010) realizaram um estudo caso-controlo, para avaliar a prevalência e severidade da periodontite em veteranos americanos com artrite reumatoide (n=69), quando comparado com um grupo com artrite não inflamatória, osteoartrite (n=35). Os participantes foram selecionados, ao longo de 12 meses, nas clínicas ambulatoriais de reumatologia da "Veteran Affairs", em Dallas e Washington. Todos os pacientes com artrite reumatoide foram diagnosticados de acordo com os critérios de diagnóstico do ACR 1987 e o grupo de controlo foi emparelhado aos casos por género, idade e distribuição racial. A condição periodontal foi classificada, segundo a reabsorção óssea, a hemorragia à sondagem e mobilidade dentária, em sem periodontite, periodontite leve, moderada e severa. A severidade da artrite reumatoide foi determinada pela presença de fator reumatoide ou de anticorpos anti-CCP e pela presença radiográfica de erosões nas mãos ou pés, e a atividade da doença foi avaliada por um HAQ, pela concentração de proteína C reativa e pelo DAS-28. Os pacientes com artrite reumatoide registaram maior suscetibilidade para apresentar periodontite moderada/severa, quando comparados com os controlos (51% e 26% respetivamente;  $p=0,03$ ). Após o ajuste das variáveis idade, género, grupo étnico, hábitos tabágicos e diabetes mellitus, a periodontite moderada a severa foi associada com a artrite reumatoide ( $p=0,02$ ) e a probabilidade de artrite reumatoide, em comparação com osteoartrite, foi 2,06 vezes mais elevada (IC 95%: 1,11 a 3,83) por cada grau de aumento de severidade da periodontite (de ausência da doença para leve, de leve para moderada/severa). No grupo de casos com artrite reumatoide, 81% dos pacientes era seropositivo para o fator reumatoide, 87% seropositivos para o anticorpo anti-CCP e 91% estava sob terapêutica com DMARDs. Formas de periodontite moderada e severa foram mais frequentemente observadas em pacientes com artrite reumatoide seropositivos para o fator reumatoide ou o anticorpo anti-CCP. Não se verificou associação na presença de erosões radiográficas ( $p=0,18$ ) e na atividade da artrite reumatoide com a condição periodontal dos pacientes.

*Abdelsalam et al.* (2011) procuraram investigar a condição periodontal dos pacientes sudaneses com artrite reumatoide comparados com um grupo de indivíduos sem artrite reumatoide, através de um estudo caso-controlo. Este decorreu ao longo de 5 meses e foram selecionados 80 pacientes com artrite reumatoide do "Patient's Rheumatoid

*Clinics*", para integrar o grupo de casos e 80 pacientes emparelhados por idade e gênero para fazerem parte do grupo de controles. Todos os casos com artrite reumatoide apresentaram história prévia de tratamento farmacológico com vários AINEs, por longos períodos de tempo. Em ambos os grupos foram selecionados indivíduos entre os 20 e os 60 anos, com mais de oito peças dentárias e submetidos a um exame periodontal, onde foram avaliados o índice de placa, o índice gengival, a perda do nível de inserção e a profundidade de sondagem. Os resultados obtidos indicaram a inexistência de significância estatística relativamente ao índice de placa ( $p=0,35$ ) e índice gengival ( $p=0,30$ ) entre os casos e os controles. A média dos valores de profundidade de sondagem foi maior nos casos que nos controles (profundidade de sondagem  $>4$  mm observada em 10% dos casos e 1,25% dos controles). Relativamente à perda do nível de inserção clínica, verificou-se que os casos apresentaram valores mais elevados que os controles ( $p=0,0002$ ). Foi também relacionada a duração da doença com os parâmetros periodontais avaliados, não sendo observada significâncias nos valores apresentados.

*Ranade e Doiphode* (2012) realizaram um estudo caso-controlo com o objetivo de avaliar a condição periodontal dos pacientes com artrite reumatoide e associar a severidade da periodontite com parâmetros laboratoriais da artrite reumatoide. Foram selecionados 80 participantes com idades entre os 20 e os 70 anos, divididos em dois grupos: 40 indivíduos diagnosticados com artrite reumatoide e 40 controles sem a doença, emparelhados por idade e gênero. A duração média da artrite reumatoide foi de 2,15 anos (de 6 meses a 30 anos). A prevalência da periodontite no grupo com artrite reumatoide foi significativamente alta (97,5%), com apenas 1 paciente com artrite reumatoide sem periodontite (2,5%), 5 com periodontite leve (12,5%), 30 com periodontite moderada (75%) e 4 com periodontite severa (10%), verificando que os pacientes com artrite reumatoide eram mais suscetíveis a apresentar formas de periodontite leve e moderada. A comparação dos índices periodontais entre os grupos, registou uma forte significância estatística ( $p < 0,001$ ) entre o grupos de casos e os controles para os valores médios de profundidade de sondagem, de perda do nível de inserção clínico, da percentagem dos locais com hemorragia à sondagem, índice de placa e percentagem de mobilidade dentária. Verificaram, também, que os pacientes com artrite reumatoide apresentaram níveis mais elevados de velocidade de

hemossedimentação. Os autores não registaram uma associação estatisticamente significativa entre o grau de incapacidade funcional dos pacientes com artrite reumatoide e a severidade da periodontite ( $p < 0,05$ ).

*Rajkarnikar, Thomas e Rao* (2013) procederam a um estudo caso-controlo num hospital indiano, com o objetivo de determinar a existência de uma associação entre doença periodontal e artrite reumatoide. Foram incluídos 100 pacientes, com idades compreendidas entre os 30 e os 65 anos, divididos em dois grupos, os casos ( $n=50$ ), diagnosticados com artrite reumatoide no Departamento de Ortopedia do "*Kasturba Medical College*", Manipal, e os controlos ( $n=50$ ), sem a doença, emparelhados com os casos por idade e género, selecionados no Departamento de Medicina Oral do "*Manipal College of Dental Sciences*". Ambos os grupos foram submetidos a um exame oral clínico, no qual foi avaliado o índice de placa, o índice gengival, os dentes em falta e a reabsorção óssea. O grupo de pacientes com artrite reumatoide realizou um HAQ e foram avaliados os níveis de proteína C reativa e de velocidade de hemossedimentação. A severidade da periodontite foi determinada de acordo com a reabsorção óssea, em P0 (sem periodontite), P1 (periodontite leve), P2 (periodontite moderada) e P3 (periodontite severa). Não se registou significância estatística entre os valores da mediana a nível de número de perdas dentária ( $p > 0,05$ ) e do índice de placa ( $p > 0,05$ ), quando comparado o grupo com artrite reumatoide com os controlos saudáveis. Contudo, o valor da mediana do índice gengival foi estatisticamente mais alto nos casos que nos controlos ( $p < 0,05$ ). Os pacientes com artrite reumatoide apresentaram quadros mais severos de periodontite quando comparados com os controlos ( $p < 0,05$ ). A reabsorção óssea foi relacionada com o HAQ, não se verificando significância estatística entre o grau de incapacidade funcional e a severidade da periodontite ( $p > 0,05$ ). Verificou-se uma correlação positiva entre os níveis de proteína C reativa e a reabsorção óssea periodontal ( $p < 0,05$ ). O estudo demonstrou, também, que os pacientes com artrite reumatoide com periodontite moderada a severa apresentaram níveis de velocidade de hemossedimentação estatisticamente mais altos que os indivíduos com periodontite leve ou ausente ( $p < 0,05$ ).

*Joseph et al.* (2013) realizaram um estudo caso-controlo, na Índia, com o objetivo de determinar uma possível associação entre a artrite reumatoide e a periodontite. Foram

selecionados 100 pacientes com artrite reumatoide que integraram o grupo dos casos e 112 indivíduos sem a doença para o grupo de controlo, pareados por idade e sexo. O diagnóstico da artrite reumatoide foi realizado segundo os critérios do ACR 1987 e a avaliação da atividade da doença, com o sistema de avaliação DAS-28. Em ambos os grupos foram avaliados o número de ausências dentárias, o índice gengival, o índice de higiene oral, a profundidade de sondagem e a perda do nível de inserção clínica. A periodontite foi classificada em leve, moderada e severa, segundo a perda do nível de inserção clínica. Foram ainda avaliados parâmetros sistémicos como a velocidade de hemossedimentação e os níveis de proteína C reativa. Relativamente ao número de peças dentárias em falta, não se registou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,259$ ). Verificou-se significância estatística nos valores médios do índice gengival ( $p=0,007$ ), índice de higiene oral ( $p=0,019$ ), profundidade de sondagem ( $p=0,000$ ), perda do nível de inserção clínica ( $p=0,000$ ), níveis de velocidade de hemossedimentação ( $p=0,000$ ) e de proteína C reativa ( $p=0,000$ ). Quando comparada a condição periodontal dos pacientes com artrite reumatoide e os controlos saudáveis, verificou-se que todos os casos (100%) e 82% dos controlos tinham periodontite. Também registaram que do grupo de casos, 42% apresentavam periodontite leve, 58% moderada/severa e, no grupo de controlo, 92% manifestaram periodontite leve e 7,2% periodontite moderada/severa. O odds ratio relativo para a periodontite moderada/severa foi de 3,055, indicando que indivíduos com artrite reumatoide são três vezes mais suscetíveis de apresentar periodontite moderada/severa, quando comparados com os controlos. A atividade da artrite reumatoide foi comparada com a severidade da periodontite, não sendo verificada uma associação estatisticamente significativa. A diferença dos valores médios da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa, entre sujeitos com periodontite leve, moderada e severa, em ambos os grupos, não foi estatisticamente significativa.

*Susanto et al.* (2013) realizaram um estudo caso-controlo, durante 8 meses, com o objetivo de comparar a prevalência e a severidade da periodontite em pacientes com artrite reumatoide ( $n=75$ ) com um grupo controlo, sem a doença ( $n=75$ ), emparelhados por género, idade e hábitos tabágicos. O grupo de casos apenas incluiu indivíduos diagnosticados com artrite reumatoide segundo o ACR 1987 e os pacientes preencheram um HAQ. Todos os participantes realizaram um exame periodontal onde foi avaliada a

profundidade de sondagem, o índice de placa, a hemorragia à sondagem, a recessão gengival e a perda do nível de inserção clínica. Recorreram, também, a duas medidas da severidade de periodontite, recentes, a "*periodontal epithelial surface area*" (PESA), que reflete a área superficial do epitélio da bolsa em milímetros e a "*periodontal inflamed surface area*" (PISA), que avalia a área superficial do epitélio da bolsa com hemorragia, quantificando a área com inflamação periodontal, em milímetros. Foram realizados exames serológicos para determinar os níveis de proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fator reumatoide e ACPA. A duração média da artrite reumatoide foi de 4 anos (de 1 a 15 anos). Em termos dos resultados, verificaram que o número de dentes ausentes foi significativamente menor nos casos, quando comparados com os controlos, enquanto o índice de placa foi significativamente mais alto no grupo dos casos, quando comparados com os controlos. A prevalência e severidade da periodontite foi comparável entre os grupos, não se verificando significância estatística, mas as superfícies de epitélio de bolsa saudáveis (PESA) foram significativamente menores nos casos com artrite reumatoide. Pacientes com artrite reumatoide e periodontite severa registaram um índice de placa menor, quando comparados com pacientes com artrite reumatoide sem periodontite ou com periodontite leve ou moderada. Níveis clinicamente mais elevados de proteína C reativa foram detetados entre os pacientes com artrite reumatoide com periodontite severa, mas sem significância estatística.

*Eriksson et al.* (2016) conduziram um estudo caso-controlo, na Suécia, a fim de investigarem a prevalência da periodontite num grupo com artrite reumatoide (especificamente artrite reumatoide positiva para ACPA). Para o efeito, determinaram a condição periodontal de 2740 casos (com artrite reumatoide) e de 3942 controlos (sem artrite reumatoide), associando os registos do "*Swedish population-based-control study Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA)*" com a informação do "*National Dental Health Registry (DHR)*". Inicialmente foram selecionados indivíduos do EIRA, com informação desde Maio de 1996 até Outubro de 2009. No grupo de casos incluíram sujeitos com idade compreendida entre os 18 e os 70 anos e com diagnóstico de artrite reumatoide, segundo os critérios do ACR 1987. Os indivíduos do grupo de controlo foram aleatoriamente selecionados e pareados em termos de género, idade e área de residência. No momento de recrutamento, o EIRA coletou amostras sanguíneas,

a fim de analisar marcadores serológicos da artrite reumatoide, como a ACPA e o fator reumatoide, nos casos e nos controlos, e realizaram um questionário que incluiu perguntas sobre hábitos tabágicos e doença periodontal. Para associação com os registos dentários, recorreram a códigos de diagnóstico relacionados com a doença periodontal, que solicitaram à DHR. Todos os pacientes com sintomas de periodontite crónica foram classificados como "periodontite", independentemente da extensão ou severidade. Após excluídos indivíduos com informação do DHR incompleta, obtiveram-se 2343 casos e 3386 controlos. A duração média da artrite reumatoide foi de 9,6 anos. Aproximadamente 70% dos casos e dos controlos, identificados no DHR, apresentaram pelo menos um código de diagnóstico relacionado com doença periodontal. Os códigos mais frequentemente observados foram "gingivite" (33% nos casos e 35% nos controlos) e "periodontite" (33% casos e 32% controlos). Não foram encontradas diferenças na prevalência da periodontite entre os casos com artrite reumatoide e os controlos, quando analisados os códigos relacionados com doença periodontal. A prevalência de cada código (risco aumentado de periodontite, risco aumentado de peri-implantite, gengivite, periodontite e peri-implantite) não variou entre os grupos de casos e de controlos, nem entre os pacientes com artrite reumatoide positiva para ACPA e fator reumatoide.

### **Estudos de coorte (Tabela 2, Anexos)**

*Torkzaban et al.* (2012) realizaram, no Irão, um estudo de coorte, conduzido durante 3 meses, com o objetivo de analisar a relação entre a artrite reumatoide e a periodontite, estimando o efeito da artrite reumatoide nos índices periodontais. Utilizaram uma amostra total de 106 indivíduos, entre os 30 e os 80 anos, 53 com artrite reumatoide e 53 sem artrite reumatoide, com o *outcome* de interesse doença periodontal. Os pacientes com artrite reumatoide foram selecionados, aleatoriamente, dos registos clínicos do "*Shaheed Beheshti Hospital*" e o grupo de não expostos, foi selecionado entre os cônjuges dos pacientes com artrite reumatoide, sem relação de parentesco consanguínea. Para avaliar a periodontite estabeleceram três critérios: índice de placa, hemorragia à sondagem e perda do nível de inserção clínica. Quando compararam os valores médios do índice de placa entre grupos, não constataram diferenças significativas entre os indivíduos com e sem artrite reumatoide. A higiene oral foi deficitária em todos os participantes. Relativamente à hemorragia à sondagem e, numa análise inicial, não encontraram significância estatística ( $p=0,061$ ) entre o grupo de exposto e dos não exposto, mas após ajuste com as variáveis género e idade, vieram a encontrar uma forte significância entre os grupos ( $p<0,001$ ). Os valores médios da perda do nível de inserção clínico entre grupos não apresentou significância na análise inicial ( $p=0,161$ ), mas demonstrou uma forte associação após ajuste das variáveis ( $p<0,001$ ).

*Grasso et al.* (2015) realizaram um estudo de coorte retrospectivo nos Estados Unidos da América, a fim de determinarem a associação entre doença periodontal e artrite reumatoide, recorrendo a um repositório clínico alargado, o "*Veterans Health Administration*". A pesquisa foi limitada, desde 1999 até 2012, e foram incluídos do total dos registos, 865.256 pacientes, que tinham pelo menos 4 visitas em clínicas dentárias, para efetuar qualquer procedimento dentário e consultas suficientes para acumular, pelo menos, 100 códigos da "*International Classification of Disease*" (ICD). Os pacientes com periodontite foram selecionados pelo código ICD correspondente, 523.x (código relativo à DP). Os pacientes com artrite reumatoide foram identificados pelo código ICD correspondente (ICD da AR: 714.0, 714.1, 714.2, 714.4, 714.8 ou 714.9) e pela presença de pelo menos um teste serológico positivo (fator reumatoide ou anti-CCP). Dos 865,256 pacientes, 50,1% apresentaram doença periodontal ( $n=433,674$ )

e 2,5% artrite reumatoide (n=21,442). Verificaram que o odds ratio entre a doença periodontal e a artrite reumatoide é de 1,42 (IC=95%: 1,37, 1,46), ou seja, indivíduos com doença periodontal são 1,4 vezes mais suscetíveis a apresentar artrite reumatoide, quando comparados com outros pacientes não diagnosticados com periodontite.

### **Revisão sistemática e meta-análise (Tabela 3, Anexos)**

*Kaur, White e Bartold* (2013) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, com o objetivo de identificar e sintetizar a evidência disponível sobre a associação entre a doença periodontal e a artrite reumatoide, mais concretamente, determinar se a condição periodontal dos pacientes com artrite reumatoide era pior que nos pacientes sem doença periodontal e avaliar os níveis dos marcadores inflamatórios dos pacientes com artrite reumatoide, com e sem periodontite. Foram considerados estudos caso-controlo e de coorte prospetivos, realizados até 2012. O diagnóstico da periodontite crónica baseou-se em critérios clínicos e radiográficos e o diagnóstico da artrite reumatoide obedeceu aos critérios clínicos e bioquímicos descritos pelo ACR 1987. Este estudo determinou como medidas de avaliação da artrite reumatoide os níveis de velocidade de hemossedimentação, de proteína C reativa, de ACPA e de fator reumatoide e como medidas periodontais, foi avaliada a perda do nível de inserção clínica e a ausência de peças dentária. No total, foram selecionados 19 estudos para integrar esta revisão sistemática. Relativamente à condição periodontal dos pacientes com artrite reumatoide, 10 estudos investigaram a perda do nível de inserção clínica em pacientes com e sem periodontite e 7 apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com artrite reumatoide e sem a doença. A meta-análise sugere que a perda do nível de inserção clínica é mais elevada em pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com indivíduos sem a doença. Sete estudos avaliaram a extensão do número de ausências dentárias em pacientes com e sem artrite reumatoide e cinco estudos registaram uma diferença estatística significativa entre grupos relativamente a este parâmetro. A meta-análise indicou que o aumento da perda de peças dentárias está associado com pacientes com artrite reumatoide, quando comparado com indivíduos sem a doença. Quatro estudos avaliaram os níveis de velocidade de hemossedimentação em indivíduos com artrite reumatoide e periodontite, com dois a registar uma diferença estatística significativa entre os níveis de velocidade de hemossedimentação em pacientes com e sem periodontite. Os níveis de proteína C reativa foram analisados em cinco estudos, em pacientes com artrite reumatoide e com periodontite e, em três destes, não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com e sem periodontite. Dois estudos investigaram os níveis de anticorpos anti-CCP nos pacientes com artrite reumatoide e com periodontite e nenhum reportou níveis elevados estatisticamente significativos, nos pacientes com periodontite

e artrite reumatoide, não evidenciando uma associação entre os níveis de anticorpos anti-CPP e a presença de doença periodontal e artrite reumatoide. Dois estudos avaliaram os níveis de fator reumatoide em pacientes com periodontite e artrite reumatoide e um estudo reportou níveis elevados de fator reumatoide em pacientes com periodontite e artrite reumatoide, não constituindo um bom nível de evidência para validar esta associação.

Fuggle *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, na qual estudaram a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide. Incluíram apenas estudos que apresentaram dados sobre o número de pessoas com artrite reumatoide, diagnosticadas com periodontite ou com medidas/avaliações de doença periodontal, confrontados com um grupo de comparação, constituído por controlos saudáveis ou com osteoartrite, sem definição temporal. No total, foram selecionados 21 artigos para integrar a meta-análise. Dezassete dos estudos escolhidos incidiram na comparação de dados sobre a periodontite em pacientes com artrite reumatoide e em indivíduos saudáveis, sem a doença. Em 4 dos estudos selecionados procederam a uma análise dos dados sobre a periodontite em pacientes com artrite reumatoide, comparados com pacientes com osteoartrite. A meta-análise apontou para a existência de um aumento significativo do risco de periodontite em pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com controlos saudáveis. O grupo com artrite reumatoide apresentou um risco 13% maior de periodontite, quando comparado com os controlos saudáveis, variando desde 4 a 23% (RR: 1,13; 95% IC: 1,04 a 1,23; p=0,006; n=153.277). Dos dezassete estudos que utilizaram controlos saudáveis, sete recorreram a parâmetros específicos da periodontite: a profundidade de sondagem, índice de placa, hemorragia à sondagem, índice gengival, perda do nível de inserção clínica, número de ausências dentárias e reabsorção óssea. Não se verificou diferença significativa no risco de profundidade de sondagem > 5mm (RR: 4,93; 95% IC: 0,84 a 28,95), da frequência do índice de placa > 0,6 (RR: 1,23; 95% IC: 0,81 a 1,88) ou do valor do índice de placa (MD: 2,27; 95% IC: -0,16 a 4,70) entre os casos com artrite reumatoide e os controlos. Identificou-se um aumento significativo do risco da frequência de hemorragia à sondagem (RR: 2,65; 95% IC: 1,00 a 7,02; p=0,05), do índice gengival (MD: 0,30; 95% IC: 0,20 a 0,41), do número médio de perdas dentárias (MD: 2,46; 95% IC: 0,30 a 4,63) e da reabsorção óssea periodontal (RR: 2,05; 95% IC: 1,40 a 2,98) no grupo com artrite

reumatoide quando comparado com os controles. Registou-se uma diferença significativa entre os grupos relativamente à profundidade de sondagem, com um aumento de 0,69 mm no grupo de casos, comparado com os controles (MD: 0,69; 95% IC: 0,26 a 1,12). A avaliação da frequência da perda do nível de inserção clínica (RR: 3,63; 95% IC: 0,40 a 32,88) não apresentou significância estatística entre os grupos, mas quando avaliada como valor absoluto (mm) os indivíduos com artrite reumatoide apresentaram maiores níveis de perda do nível de inserção clínica (MD: 0,99; 95% IC: 0,38 a 1,61). Relativamente à avaliação do risco de periodontite em pacientes com artrite reumatoide comparados com indivíduos com osteoartrite, não se verificaram diferenças significativas nos valores entre os grupos (RR: 1,10; 95% IC: 0,81 a 1,49;  $p=0,54$ ;  $n=1344$ ). Também não se verificou significância nos valores de risco de profundidade de sondagem  $>5\text{mm}$  (RR: 1,11; 95% IC: 0,95 a 1,31;  $p=0,19$ ), na frequência de perda do nível de inserção clínico (RR: 1,04; 95% IC: 0,74 a 1,48;  $p=0,81$ ) e no número médio de dentes perdidos (MD:0,10; 95% IC: -0,62 a 0,42) entre os pacientes com artrite reumatoide e os indivíduos com osteoartrite. Foi, contudo, constatada uma diferença significativa entre o risco de hemorragia à sondagem, com os controles com osteoartrite a apresentarem um maior risco, 8%, quando comparados com os casos de artrite reumatoide (RR=0,92; 95% IC: 0,88 a 0,97;  $p=0,002$ ).

## V.DISSCUSSÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, crónica e inflamatória, caracterizada pela produção de auto-anticorpos e destruição articular, que acelera a morbidade, incapacidade funcional e a mortalidade (Bretz, Scher e Abramson, 2016). Afeta ambos os sexos, embora seja mais frequente nas mulheres, iniciando-se geralmente em adultos jovens e em mulheres na peri-menopausa. Pode causar incapacidade precoce e dependência de terceiros e as suas complicações e terapêutica acarretam elevados custos pessoais, sociais e económicos (Cruz e Branco, 2002).

A periodontite, assim como a artrite reumatoide, é uma doença crónica e inflamatória e é caracterizada pela destruição dos tecidos de suporte dentários (Detert et al., 2010), sendo a presença de microrganismos patogénicos e fatores imunes do hospedeiro determinantes para o início e progressão da doença (Solari, Barrionuevo e Mastronardi, 2015).

A presente revisão bibliográfica teve como objetivo investigar uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, tentando perceber se pacientes com artrite reumatoide apresentaram maior prevalência e severidade de periodontite, quando comparados com indivíduos sem artrite reumatoide. Foram selecionados 11 estudos que compreenderam os critérios de inclusão previamente estabelecidos, incluindo 2 revisões sistemáticas com meta-análise, 2 estudos de coorte e 7 casos-controlo.

Dos estudos selecionados, 10 avaliaram a periodontite em pacientes com artrite reumatoide comparados com indivíduos saudáveis (Kaur, White e Bartold, 2013; Fuggle et al., 2016; Abdelsalam et al., 2011; Ranade e Doiphode, 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Joseph et al., 2013; Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016; Torkzaban et al., 2012; Grasso et al., 2015) e 2 analisaram grupos com artrite reumatoide comparados com controlos com osteoartrite (Dissick et al., 2010; Fuggle et al., 2016).

O diagnóstico da artrite reumatoide foi estabelecido através dos critérios de diagnóstico de 1987, do *American College of Rheumatology* por 6 estudos (Dissick et al., 2010;

Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Joseph et al., 2013; Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016; Kaur, White e Bartold, 2013). Os restantes autores recorreram a parâmetros próprios de classificação ou não especificaram os critérios que utilizaram para o diagnóstico da doença. Parâmetros como o fator reumatoide, o anticorpo anti-proteína citrulinada, HAQ e o DAS-28, foram também utilizados para avaliar a severidade e atividade da doença.

O diagnóstico periodontal foi maioritariamente baseado em exames clínicos e radiográficos. Foram avaliados os seguintes parâmetros: índice de placa, índice gengival, hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem, perda do nível de inserção clínico, mobilidade dentária, reabsorção óssea e número de peças dentárias ausente. Porém, nenhum estudo procedeu à avaliação de todos estes parâmetros periodontais, nem se verificou unanimidade na classificação da severidade da periodontite.

Dois estudos recorreram a códigos relativos a doença periodontal e a artrite reumatoide para investigar a associação entre as doenças (Grasso et al., 2015; Eriksson et al., 2016).

Parâmetros de avaliação da higiene oral, como o **índice de placa**, foram avaliados em 6 dos estudos selecionados (Torkzaban et al., 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Abdelsalam et al., 2011; Ranade e Doiphode, 2012; Susanto et al., 2013; Fuggle et al., 2016) e Joseph et al. (2013) avaliaram o índice de higiene oral. Quatro estudos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com artrite reumatoide e os indivíduos saudáveis, relativamente ao índice de placa (Torkzaban et al., 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Abdelsalam et al., 2011; Fuggle et al., 2016), resultados que podem não relacionar a incapacidade funcional dos membros superiores em pacientes com artrite reumatoide e a diminuição da destreza manual, com uma higiene oral deficitária. Joseph et al. (2013) verificaram significância estatística relativamente ao índice de higiene oral, com os pacientes com artrite reumatoide a apresentarem pior higiene oral. No estudo de Torkzaban et al. (2012) é apontada como uma importante limitação o facto da higiene oral ser deficitária em quase todos os participantes, quer do grupo com artrite reumatoide, quer dos participantes saudáveis, o que poderá encobrir a verdadeira relação entre a artrite reumatoide e o índice de placa.

Três estudos (Joseph et al., 2013; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Fuggle et al., 2016) verificaram que o **índice gengival** foi mais elevado no grupo com artrite reumatoide, podendo este resultado estar associado a um aumento da expressão de mediadores pro-inflamatórios nos pacientes com esta doença.

A presença de **hemorragia à sondagem** foi analisada em 4 estudos (Fuggle et al., 2013; Ranade e Doiphode, 2012; Torkzaban et al., 2012; Susanto et al., 2013) e todos, menos Susanto et al. (2013), verificaram que os pacientes com artrite reumatoide apresentaram maior frequência de locais com hemorragia à sondagem, quando comparados com indivíduos saudáveis.

Relativamente à **profundidade de sondagem**, esta foi avaliada em 4 dos estudos (Abdelsalam et al., 2011; Ranade e Doiphode, 2012; Joseph et al., 2013; Susanto et al., 2013; Fuggle et al., 2013;). Todos os artigos, à exceção de Susanto et al. (2013), registaram valores de profundidade de sondagem mais elevados no grupo com artrite reumatoide, quando comparado com o grupo de saudáveis. Joseph et al. (2013) afirmam que a presença de bolsas periodontais mais profundas nos pacientes com artrite reumatoide pode estar relacionada com formas de destruição periodontal mais severas em pacientes com a doença.

Cinco estudos analisaram o número de **ausências dentárias** entre pacientes com artrite reumatoide e indivíduos saudáveis (Ranade e Doiphode, 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Joseph et al., 2013; Kaur, White e Bartold, 2013; Fuggle et al., 2016). Dois estudos, ambos revisões sistemáticas com meta-análise, reportaram um aumento significativo de dentes ausentes em pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com o grupo de saudáveis.

A **reabsorção óssea** foi avaliada em 2 estudos, (Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Fuggle et al., 2016), com ambos a verificar que os pacientes com artrite reumatoide foram afetados por quadros mais severos de reabsorção óssea (moderada/severa), quando comparados com indivíduos saudáveis.

A **perda de inserção clínica** foi analisada em 6 estudos (Abdelsalam et al., 2011; Ranade e Doiphode, 2012; Joseph et al., 2013; Torkzaban et al., 2012; Kaur, White e Bartold, 2013; Susanto et al., 2013; Fuggle et al., 2016;). Todos, à exceção de Susanto et al. (2013), registaram uma maior perda de inserção clínica nos pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com os participantes saudáveis.

Quatro estudos analisaram a **severidade da periodontite** em pacientes com artrite reumatoide e em indivíduos saudáveis (Ranade e Doiphode, 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Joseph et al., 2013; Susanto et al., 2013). Rajkarnikar, Thomas e Rao (2013) recorreram à reabsorção óssea radiográfica, Joseph et al. (2013) à perda do nível de inserção clínico e Susanto et al. (2013) a parâmetros como a profundidade de sondagem, a perda do nível de inserção clínica e a hemorragia à sondagem. Todos estes estudos, à exceção de Susanto et al. (2013), registaram uma maior prevalência de periodontite moderada e severa nos pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com os controlos saudáveis.

Seis estudos avaliaram a **prevalência da periodontite** em pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com um grupo de controlos saudáveis (Ranade e Doiphode, 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Joseph et al., 2013; Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016; Grasso et al., 2015), com todos os autores, exceto Susanto et al. (2013) e Eriksson et al. (2016), a relatarem uma maior prevalência de periodontite nos grupos de casos com artrite reumatoide.

O estudo de Susanto et al. (2013) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas relativamente à prevalência e severidade da periodontite entre os pacientes com artrite reumatoide e o grupo de controlos saudáveis, podendo os resultados estarem a ser influenciados pelo facto de todos os participantes com artrite reumatoide estarem sob o efeito de agentes anti-inflamatórios, como corticosteroides e AINEs, ao contrário dos controlos, que não estavam a tomar qualquer medicação. Eriksson et al. (2016) também não confirmaram nenhuma associação entre a artrite reumatoide e a prevalência e/ou severidade da periodontite, podendo ser apontada como limitação deste estudo a falta de informação relativa à medicação dos pacientes com artrite reumatoide, como

agentes anti-inflamatórios, que são sugeridos como diminuidores da progressão da periodontite.

Verificou-se então que 9 estudos apresentaram evidências de que pacientes com artrite reumatoide são mais suscetíveis de apresentar periodontite, quando comparados com indivíduos saudáveis, uma vez que manifestaram piores parâmetros periodontais, como profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem, perda do nível de inserção, reabsorção óssea e mobilidade. Pelo contrário, 2 estudos não verificaram uma associação entre a artrite reumatoide e a prevalência de periodontite (Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016).

Entre os parâmetros clínicos avaliados, a perda do nível de inserção clínico e o índice de placa foram os mais frequentemente avaliados, com o primeiro investigado em 6 estudos e o segundo em 7. A perda do nível de inserção clínico foi, em todos os estudos selecionados, à exceção de Susanto et al. (2013), mais severa em pacientes com artrite reumatoide, assim como o índice de hemorragia à sondagem e a profundidade de sondagem.

Para além da avaliação de parâmetros clínicos, 5 estudos investigaram também a relação entre os níveis dos marcadores laboratoriais, como o fator reumatoide, o anticorpo anti-proteína citrulinada, a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa, e a severidade da periodontite (Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Joseph et al., 2013; Susanto et al. 2013; Ranade e Doiphode, 2012; Kaur, White e Bartold, 2013).

Em todos estes 5 estudos foi analisada a **velocidade de hemossedimentação** entre pacientes com artrite reumatoide e controlos saudáveis. Três estudos verificaram que pacientes com artrite reumatoide apresentaram níveis mais elevados de velocidade de hemossedimentação, quando comparados com os controlos, mas apenas dois destes registaram níveis mais elevados de velocidade de hemossedimentação em quadros mais severos de periodontite (moderada a severa), quando comparados com controlos com periodontite leve e sem periodontite.

Quatro estudos avaliaram os níveis de **proteína C reativa** (Joseph et al., 2013, Susanto et al., 2013; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013; Kaur, White e Bartold, 2013). Três detetaram que pacientes com artrite reumatoide apresentavam níveis de proteína C reativa mais elevados, quando comparados com os indivíduos saudáveis, mas apenas um autor referiu uma correlação positiva entre os níveis de proteína C reativa e a severidade da reabsorção óssea periodontal. Os restantes estudos não registaram diferenças entre os grupos relativamente aos níveis de proteína C reativa e a severidade da doença periodontal.

Os níveis de anticorpos **anti-proteínas citrulinadas cíclicas** foram investigados em 3 estudos (Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016; Kaur, White e Bartold, 2013), com todos a afirmar que os anticorpos anti-proteínas citrulinadas não influenciam a prevalência, nem a severidade da periodontite.

Três estudos avaliaram o **fator reumatoide** (Kaur, White e Bartold, 2013; Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016), não detetando associação entre a artrite reumatoide com fator reumatoide positivo e a periodontite. A revisão sistemática afirma que os estudos incluídos não providenciam evidência suficiente para validar esta associação.

Dos estudos incluídos relativamente aos marcadores laboratoriais dos pacientes com artrite reumatoide, com e sem periodontite, podemos então afirmar que não se verificou associação entre estes e a severidade da periodontite e que é necessária maior evidência para confirmar esta informação e determinar se a periodontite está, por exemplo, associada com a artrite reumatoide positiva para fator reumatoide e/ou ACPA.

Três estudos avaliaram ainda a relação entre a **atividade da artrite reumatoide** e a **incapacidade funcional** dos pacientes com a periodontite (Joseph et al., 2013; Ranade e Doiphode, 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013). A atividade da artrite reumatoide foi analisada por Joseph et al. (2013), através do *score* DAS-28, não sendo verificadas diferenças estatisticamente significativas entre a atividade da artrite reumatoide e a severidade da doença periodontal. A incapacidade funcional foi avaliada em 2 estudos (Ranade e Doiphode, 2012; Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013), através de um HAQ,

com ambos a não verificar diferenças estatisticamente significativas entre o grau de incapacidade funcional e a severidade da periodontite.

Como referido anteriormente, dois estudos analisaram a associação entre a artrite reumatoide e a periodontite, quando comparados com pacientes com osteoartrite. Dissick et al. (2010) registaram um maior número de casos de artrite reumatoide com periodontite, quando comparados com os controlos com osteoartrite, e um maior risco de periodontite em pacientes com artrite reumatoide, por cada grau de aumento da severidade da periodontite. Fuggle et al. (2016) não verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o risco de periodontite entre os grupos, mas os pacientes com osteoartrite apresentaram maior risco de hemorragia à sondagem, quando comparados com o grupo com artrite reumatoide.

Na presente revisão de literatura, verificou-se uma heterogeneidade nos resultados apresentados pelos estudos seleccionados, contextualização que poderá ser atribuída a várias **limitações**.

Lindhe (2015) considera como requisito essencial para qualquer avaliação comparativa de prevalência, uma definição válida e precisa da doença a ser investigada. Os estudos incluídos nesta revisão bibliográfica apresentaram classificações variadas e baseadas em parâmetros clínicos diferentes. Alguns estudos classificaram a periodontite como leve, moderada e severa, recorrendo a parâmetros como perda do nível de inserção clínica, reabsorção óssea e profundidade de sondagem, enquanto outros basearam a sua avaliação periodontal, apenas em parâmetros clínicos específicos, como o índice de placa, índice gengival, a profundidade de sondagem, a perda do nível de inserção clínico e a reabsorção óssea. Verificou-se também que a quantidade de superfícies avaliadas por dente não foi unânime entre os estudos, com Abdelsalam et al., 2011 a avaliarem 4 superfícies por dentes, Dissick et al., 2010, Joseph et al. (2013) e Susanto et al. (2013) 6 superfícies e Ranade e Doiphode (2012) e Rajkarnikar, Thomas e Rao, 2013 a não providenciarem esta informação.

Linden et al. (2013) afirmam que os estudos existentes, até então, não providenciam suporte para uma associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, uma vez que muito poucos reúnem um diagnóstico periodontal rigoroso.

A heterogeneidade das populações com artrite reumatoide pode também constituir uma limitação, aquando da comparação dos resultados, devido à variedade de intervalos de duração da doença (Fuggle et al., 2016). Em apenas 3 estudos a atividade da artrite reumatoide foi avaliada segundo o *score* DAS-28 e a incapacidade funcional pelo HAQ. A maioria dos autores não relatou a duração média da artrite reumatoide, nem avaliou a atividade ou severidade da doença, o que pode ser considerada uma limitação, uma vez que formas e estados de atividade diferente de artrite reumatoide podem igualmente afetar a inflamação periodontal, de forma diferente. Os estudos que analisaram a duração da artrite reumatoide demonstraram esta heterogeneidade, com o tempo de duração da doença a variar desde meses a anos.

A presença de comorbilidades foi considerada apenas no estudo de Dissick et al. (2010), com os restantes a excluírem os participantes com comorbilidades; Grasso et al., 2015 a não confirmar a informação e Eriksson et al. (2016) a apontar como uma importante limitação a falta de informação relativa a este assunto.

O hábito tabágico é considerado um fator de risco quer para a periodontite, quer para a artrite reumatoide, sendo necessário o controlo deste fator, uma vez que o mesmo poderá influenciar os resultados. O hábito tabágico foi considerado em 3 estudos (Dissick et al., 2010; Susanto et al., 2013; Eriksson et al., 2016), com Grasso et al. (2015) a não apresentarem informação a esse nível e os restantes a não incluírem estes participantes.

Na maioria dos estudos observacionais os participantes com artrite reumatoide estavam sob terapêutica farmacológica como anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e DMARDs, com apenas Ranade e Doiphode (2012) e Rajkarnikar, Thomas e Rao (2013) a não referirem informação relativa a este assunto. No entanto, na maioria dos estudos a medicação é referida. Há evidências de que a terapia farmacológica da artrite

reumatoide pode influenciar o processo inflamatório periodontal, podendo os resultados das avaliações periodontais ser influenciados por este fator (Persson, 2012).

Persson (2012) afirma que, a maioria dos estudos que avaliam a prevalência da periodontite em pacientes com artrite reumatoide, excluem pacientes edêntulos ou com um número limite de peças dentárias, facto confirmado na presente revisão de literatura, que inclui maioritariamente participantes com mais de 8 e 10 dentes, apenas com Dissick et al. (2010) a incluir participantes com mais de 4 dentes. Defende também que estes pacientes podem representar casos severos de periodontite, que podem estar relacionados com a artrite reumatoide.

A maioria dos estudos que sustentaram esta revisão bibliográfica são casos-controlos, com amostras relativamente pequenas, limitação também encontrada nas revisões sistemáticas incluídas. Uma vez que as duas revisões sistemáticas incluíram maioritariamente os mesmos estudos, acabaram por apresentar limitações semelhantes.

A natureza da associação entre a artrite reumatoide e a periodontite não é ainda totalmente conhecida, mas são várias as teorias que sugerem possíveis mecanismos de associação entre estas doenças. A hipótese de que ambas podem estar associadas através de um modelo de exacerbação mútua, tem sido sugerida por vários autores (Golub et al., 2006; Payne et al., 2015; Bauman, 2015). Estes defendem que ambas as doenças contribuem para o aumento da inflamação sistémica e da resposta inflamatória, podendo levar ao aumento da circulação de mediadores inflamatórios sistémicos e estimular a destruição tecidual. Outra hipótese, sugerida por Rosenstein et al. (2004), evidencia que a presença de bactérias com capacidade de citrulinação proteica, como a *P. gingivalis*, tem a capacidade de participar na quebra imunológica contra as proteínas citrulinadas (Kaur, White e Bartold, 2013). Vários autores têm ainda sugerido que ambas as doenças podem estar associadas através da partilha de mecanismos fisiopatológicos comuns (Bartold, Marshall e Haynes, 2005; Kiane et al., 2011).

Na presente revisão foi identificada uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, uma vez que a maioria dos estudos verificou uma maior prevalência

de periodontite, de formas mais severas da doença e piores parâmetros periodontais em pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com indivíduos sem a doença.

Para elucidar e validar os verdadeiros mecanismos de associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, é porém necessária a realização de estudos metodologicamente mais rigorosos (estudos clínicos), com populações bem definidas, parâmetros de avaliação periodontal e de artrite reumatoide rigorosos, bem como a sua atividade e severidade; e controlo dos fatores de confusão, tais como hábitos tabágicos, medicação que pode influenciar a periodontite, presença de comorbilidades e a idade dos pacientes.

Segundo Fuggle et al. (2016), futuras revisões sistemáticas com o objetivo de estudar esta associação durante um longo período de tempo, encontrarão limitações geográficas e demográficas, alterações na definição da artrite reumatoide, da sua severidade e dos regimes de tratamento, que se vão modificando ao longo dos anos, encontrando assim dificuldades na comparação de dados devido à heterogeneidade das populações.

Há evidências de que o controlo da inflamação periodontal, através de tratamento periodontal não cirúrgico, poderá contribuir para a diminuição da atividade da artrite reumatoide (Persson, 2012). Estudos clínicos randomizados, interdisciplinares, em populações bem definidas, com recurso a amostras maiores, com parâmetros de avaliação rigorosos de ambas as doenças e com a introdução de períodos de *follow up* mais longos, são necessários para aprofundar os conhecimentos sobre a natureza da associação entre a periodontite e a artrite reumatoide.

Avanços nos conhecimentos sobre os mecanismos etiológicos e imunológicos da artrite reumatoide poderão também elucidar possíveis mecanismos de associação entre a periodontite e a artrite reumatoide.

Segundo Payne et al. (2015), são igualmente necessários estudos longitudinais a fim de determinar a relação temporal entre as duas doenças e responder às seguintes questões:

- A periodontite precede a presença de ACPA e as manifestações clínicas da artrite reumatoide?
- A periodontite será uma manifestação da artrite reumatoide?
- O tratamento da periodontite previne o início das manifestações clínicas da artrite reumatoide em pacientes com risco para artrite reumatoide ou em pacientes já positivos para o ACPA?
- O tratamento periodontal não cirúrgico poderá melhorar significativamente os sintomas da artrite reumatoide e reduzir a sua atividade?

## VI. CONCLUSÃO

Um número crescente de estudos têm apontado para uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide. Ambas são doenças crônicas, caracterizadas pela presença de uma inflamação local e sistêmica, onde fatores genéticos, ambientais e do sistema imune do hospedeiro podem contribuir para o desenvolvimento e manifestação da doença.

A natureza de associação entre as duas doenças continua ainda por determinar. Várias hipóteses têm surgido para explicar uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide, quer por mecanismos patogênicos e inflamatórios comuns, quer de exacerbação mútua.

Os estudos publicados relativamente a uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide são maioritariamente casos-controlo, com amostras pequenas e parâmetros de avaliação periodontal pouco rigorosos, limitações também encontradas nos estudos incluídos na presente revisão bibliográfica.

A maioria dos autores incluídos verificou um aumento da prevalência de periodontite, de formas mais severas da doença e piores parâmetros periodontais, em pacientes com artrite reumatoide, quando comparados com indivíduos sem artrite reumatoide. Poder-se-á então afirmar que, segundo a literatura consultada, pacientes com artrite reumatoide apresentam uma maior prevalência de periodontite e uma maior suscetibilidade para desenvolver formas mais severas da doença.

São necessários, porém, estudos com metodologia mais rigorosa, como estudos clínicos, com amostras maiores, parâmetros de avaliação de ambas as doenças bem definidos, clínicos e laboratoriais, e o controlo dos fatores de confusão, como o tabaco, comorbidades, utilização de fármacos que influenciam a periodontite, a idade dos pacientes e a atividade da artrite reumatoide. O desenvolvimento de estudos clínicos com períodos de *follow up* mais longos, de modo a compreender se o tratamento periodontal não cirúrgico pode ou não controlar a atividade e manifestações clínicas da

artrite reumatoide, poderá elucidar sobre possíveis mecanismos de associação entre as doenças.

A artrite reumatoide é uma doença crónica e autoimune com um elevado impacto na qualidade de vida dos pacientes, devido à incapacidade funcional progressiva que é característica da doença. A elucidação dos mecanismos de associação entre a periodontite e a artrite reumatoide pode também contribuir para o desenvolvimento de medidas, com o objetivo de melhorar o prognóstico, controlar a atividade e as manifestações clínicas da doença e até prevenir o desenvolvimento da artrite reumatoide.

## BIBLIOGRAFIA

Abdelsalam, S.K. *et alii.* (2011). Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state. [Em linha]. Disponível em <<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/460>>. [Consultado em 29/6/2016].

Alamanos, Y. e Drosos, A.A. (2004). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis, *Autoimmunity Reviews*, 4(3), pp. 130-136.

Aletaha, D. (2010). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative, *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), pp. 2569-2581.

Almeida *et alii.* (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. [Em linha]. 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)>. [Consultado em 10/8/2016].

Armitage, G.C. (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions, *Annals of Periodontology*, 4(1), pp. 1-6.

Arvikar *et alii.* (2013). Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody response in patients with early rheumatoid arthritis. [Em linha]. Disponível em <<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4289>>. [Consultado em 10/5/2016].

Bartold, P.M. *et alii.* (2010). Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis, *Journal of Clinical Periodontology*, 37(5), pp. 405-411.

Bartold, P.M., Marshall, R.I. e Haynes, D.R. (2005). Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review, *Journal of Periodontology Online*, 76(11), pp. 2066-2074.

Bauman, N. (2015). Update on "Two-Hit model of RA, from two perspectives. [Em linha]. Disponível em < <http://www.cancernetwork.com/rheumatoid-arthritis/update-two-hit-model-ra-two-perspectives>>. [Consultado em 1/8/2016].

Berthelot, J.M. e Le Goff, B. (2010). Rheumatoid arthritis and periodontal disease, *Joint Bone Spine*, 77(6), pp. 537-541.

Branco, J.C. *et alii*. (2014). EpiReumaPt Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal. [Em linha]. Disponível em < <http://www.spreumatologia.pt/noticias/epireumapt/73>>. [Consultado em 1/8/2016].

Bretz, W.A., Scher, J.U. e Abramson, S.B. (2016). Periodontal Infections and Rheumatoid Arthritis. In: Craig, R.G., Kamer, A.R. (Ed.). *A Clinician's Guide to Systemic Effects of Periodontal Diseases*. Berlim, Springer, pp. 107-115.

Carranza, F.A. *et alii*. (2012). *Periodontia Clínica*. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro. Elsevier Editora.

Chukkapalli, S. *et alii*. (2016). Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collageninduced arthritis in B10.RIII mice. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27405639>>. [Consultado em 19/7/2016].

Clifton, O.B. 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.

Coatesa *et alii*. (2016). Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same?. [Em linha]. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388027>> [Consultado em 1/8/2016].

Cruz, M. e Branco, J.C. (2002). Artrite reumatóide: fatores de prognóstico e seguimento, *Acta Reumatológica Portuguesa*, 27, pp. 183-190.

De Rycke, L. *et alii.* (2004). Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(12), pp. 1587-1593.

Detert, J. *et alii.* (2010). The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease, *Arthritis Research & Therapy*, 12(5), pp. 218- 225.

Direção geral da Saúde. (2004). Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. [Em linha]. Disponível em <[http://www.spreumatologia.pt/files/page/15\\_programa-nacional-contra-as-doencas-reumaticas\\_file.pdf](http://www.spreumatologia.pt/files/page/15_programa-nacional-contra-as-doencas-reumaticas_file.pdf)>. [Consultado em 28/7/2016].

Dissick, A. *et alii.* (2010). Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis, *Journal of Periodontology*, 81(2), pp. 223-230.

Egerer, K., Feist, E. e Burmester, G.R. (2009). The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: Antibodies to Citrullinated Antigens, *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(10), pp. 159-163.

El-Gabalawy, H. (2009). The preclinical stages of Rheumatoid arthritis: lessons from studies and animal models, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 23(1), pp. 49-58.

EpiReumaPt: Estudo Epidemiológico das doenças Reumáticas em Portugal. (2014). [Em linha]. Disponível em <[http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico\\_resultados\\_epireumapt.pdf](http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf)>. [Consultado em 4/8/2016].

Erciyas, K. *et alii.* (2013). Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients, *Oral Diseases*, 19(4), pp. 394-400.

Eriksson, K. *et alii.* (2016). Prevalence of Periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203435>>. [Consultado em 30/7/2016].

Farquharson, D., Butcher, J.P. e Culshaw, S. (2012). Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Mucosal Immunology*, 5, pp. 112-120.

Fauci, A.S. *et alii.* (2013). *Harrison's Rheumatology*. 3ª ed. Nova Iorque. McGraw Hill Education.

Fonseca, J.E. *et alii.* (2002). Efeito da terapêutica com corticoides no fenótipo macrofágico em doentes com artrite reumatoide. *In: Silva, J.A.P. (Ed). Acta Reumatológica Portuguesa*, Medfarma, p. 41.

Fonseca, J.E.C. (2010). Artrite Reumatóide: diagnosticar precocemente com o objectivo de induzir a remissão clínica, *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*, 7, pp. 12-14.

Fuggle, N.R. *et alii.* (2016). A systematic review and meta-analysis of the association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973655>>. [Consultado em 30/7/2016].

Gashi, A.A. *et alii.* (2014). Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDS, *Medical Archives*, 68(1), pp. 51-53.

Golub *et alii.* (2006). Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model, *Journal of Dental Research*, 85(2), pp. 102-105.

Grasso, M.A. *et alii.* (2015). Using big Data to evaluate the association between Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958193>>. [Consultado em 30/6/2016].

Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation, *Nature Reviews Immunology*, 15(1), pp. 30-44.

Hitchon *et alii.* (2010). Antibodies to Porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives, *The Journal of Rheumatology*, 37(6), pp. 1105-1112.

Holt, S.C. *et alii.* (1999). Virulence factors of Porphyromonas gingivalis, *Periodontology 2000*, 20(1), pp. 168-238.

Joseph *et alii.* (2013). Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study, *Rheumatology International*, 33(1), pp. 103-109.

Judas, F. (2006). Artrite Reumatóide: o ponto de vista do ortopedista. *In: Martins-Nunes, J. (Ed.). Fundamento da Anestesia em Ortopedia.* Coimbra, Minerva Coimbra, pp. 309-319.

Kaur, S., White, S. e Bartold, P.M. (2013). Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: a systematic review, *Journal of Dental Research*, 92(5), pp. 339-408.

Kharlamova, N. *et alii.* (2016). Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology, *Arthritis & Rheumatology*, 68(3), pp. 604-613.

Kinane *et alii.* (2011). Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology, *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), pp. 44-48.

Klareskog, L. *et alii.* (2006). A new model for an etiology of rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatology*, 54(1), pp. 38-46.

Kourilovitch, M., Maldonado, C.G. e Prado, E.O. (2014). Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis, *Journal of Autoimmunity*, 48, pp. 26-30.

Koziel *et alii.* (2014). The link between Periodontal disease and Rheumatoid arthritis: an update review. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458478>>. [Consultado em 14/5/2016].

Laires, P., Gouveia, M. e Branco, J. (2014). O impacto económico das doenças reumáticas. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ondor.med.up.pt/home.php>>. [Consultado em 26/7/2016].

Lindhe, J. e Lang, N.P. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Chichester, John Wiley & Sons.

Maresz, K.J. *et alii.* (2013). *Porphyromonas gingivalis* facilitates the Development and Progression of Destructive Arthritis through its unique Bacterial Peptidylarginine Deiminase (PAD). [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771902>>. [Consultado em 30/7/2016].

Martinez-Martinez, R.E. *et alii.* (2009). Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients, *Journal of Clinical Periodontology*, 36(12), pp. 1004-1010.

Mikuls, T.R. *et alii.* (2009). Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis, *International Immunopharmacology*, 9(1), pp. 38-42.

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

Moen, K. *et alii.* (2006). Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(6), pp. 656-663.

Mootha *et alii.* (2016). The effect of Periodontitis on expression of Interleukin-21: a systematic review. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998377>>. [Consultado em 14/5/2016].

Mota, L.M.H., Neto, L.L.S. e Carvalho, J.F. (2009). Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity?, *Clinical Rheumatology*, 28(10), pp. 1127-1134.

Newman, M.G., Takei H.H. e Carranza, F.A., Newman M.G. e (2002). *Carranza's clinical periodontology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company.

Niewold, T.B., Harrison, M.J. e Paget, S.A. (2007). Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis, *QJM: An International Journal of Medicine*, 100(4), pp. 193-201.

Nikiphorou, E. *et alii.* (2014). The surgical treatment of rheumatoid arthritis: a new era?, *The Bone & Joint Journal*, 96(10), pp. 1287-1289.

Ogrendik, M. *et alii.* (2005). Serum Antibodies to Oral Anaerobic Bacteria in Patients With Rheumatoid Arthritis. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681585>>. [Consultado em 16/7/2016].

Okada, M. (2013). Periodontal Treatment Decreases Levels of Antibodies to Porphyromonas gingivalis and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis, *Journal of Periodontology Online*, 84(12), pp. 74-84.

Organização Mundial da Saúde. (2015). [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>>. [Consultado em 28/7/2016].

Page *et alii.* (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions, *Periodontology2000*, 14, pp. 216-248.

Payne *et alii.* (2015). The link between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: a Periodontist's Perspective, *Current Oral Health Reports*, 2(1), pp. 20-29.

Persson, G.R. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280043>>. [Consultado em 28/6/2016].

Pischon, N. (2009). Effects of Porphyromonas gingivalis on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes, *Annals of Rheumatic Diseases*, 68(12), pp. 1902-1907.

Pizzo *et alii.* (2010). Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept, *European Journal of Internal Medicine*, 21(6), pp. 496-502.

Quirke *et alii.* (2014). Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis, *Annals of Rheumatic diseases*, 73, pp. 263-269.

Rajkarnikar, J., Thomas, B.S. e Rao, S.K. (2013). Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis, *Kathmandu University Medical Journal*, 11(41), pp. 22-26.

Ranade, S.B. e Doiphode, S. (2012). Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis?, *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(1), pp. 22-27.

Reichert, S. *et alii.* (2013). Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid, *Journal of Clinical Periodontology*, 40(6), pp. 591-598.

Rodriguez *et alii.* (2010). Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084578>>. [Consultado em 10/5/2016].

Rosenstein, E.D. *et alii.* (2004). Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. [Em linha]. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245073>>. [Consultado em 15/6/2016].

Rosenstein, E.D., Kushner, L.J. e Kramer, N. (2012). Rheumatoid Arthritis and Periodontal disease: a Rheumatologist's perspective, *Current Oral Health Reports*, 2(1), pp. 9-19.

Scher, J.U. *et alii.* (2012). Periodontal disease and the oral microbiot in new onset rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatology*, 64(10), pp. 3083-3094.

Siemons, L. *et alii.* (2014). How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in early rheumatoid arthritis, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15, pp. 368-375.

Silvestre, F.J. *et alii.* (2016). Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review, *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(2), pp. 349-354.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia. (2012). [Em linha]. Disponível em < <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide>>. [Consultado em 3/8/2016].

Solari, J.F., Barrionuevo, P. e Mastronardi, C.A. (2015). Periodontal Disease and its systemic associated diseases. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539498>>. [Consultado em 28/7/2016].

Srinivasan, P.C. (2013). The Role of Inflammatory Cytokines and the RANKL-RANK-OPG Molecular Triad in Periodontal Bone Loss-A Review. [Em linha]. Disponível em <<http://www.omicsonline.org/the-role-of-inflammatory-cytokines-and-the-rankrankopg-molecular-triad-in-periodontal-bone-loss-2155-9899.S13-007.php?aid=19772>>. [Consultado em 30/7/2016].

Susanto, H. *et alii.* (2013). Prevalence and Severity of Periodontitis in Indonesian patients with Rheumatoid Arthritis, *Journal of Periodontology*, 84(8), pp. 1067-1074.

Torkzaban, P. *et alii.* (2012). Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study, *Journal oh Periodontal & Implant Science*, 42(3), pp 67-72.

Watts, R. A. *et alii.* (2013). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 4<sup>a</sup> ed. Nova Iorque. Oxford University Press.

Wegner *et alii.* (2010). Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatology*, 62(9), pp. 2662-2672.

Associação entre periodontite e artrite reumatoide

Maria Leonor de Almeida Carvalho Barata

**Associação entre periodontite e artrite reumatoide**

**ANEXOS**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

**Quadro 1.** Classificação da artrite reumatoide segundo os critérios do *American College of Rheumatology* e da *European League Against Rheumatism*, 2010

<b>Crítérios de Classificação da Artrite Reumatoide</b>		<b>SCORE</b>
<b>Envolvimento articular</b>	1 grande articulação (ombro, cotovelo, anca, joelho e tornozelo)	0
	2-10 grandes articulações	1
	1-3 pequenas articulações (metacarofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeana, pulsos)	2
	4-10 pequenas articulações	3
	>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
<b>Serologia</b>	FR e ACPA negativos	0
	FR ou anti-CCP baixos positivos	2
	FR ou anti-CCP altos positivos	3
<b>Reagentes de fase aguda</b>	PCR e VHS normais	0
	PCR e VHS anormais	1
<b>Duração dos sintomas</b>	<6 semanas	0
	>6 semanas	1

**Legenda:** FR: fator reumatoide; ACPA: anticorpo anti-proteína citrulinada; anti-CCP: anticorpo anti-proteína citrulinada cíclica; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

**Tabela 2: Estudos caso-controlo sobre a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide**

Autor	Desenho de estudo	Grupos	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusões
<i>Dissick et al.</i> (2010)	Estudo caso-controlo	<p><b>Casos:</b> com AR (n=69)</p> <p><b>Controlos:</b> com OA (n=35) (idade, género, distribuição racial)</p>	<p><b>Classificação periodontite:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sem periodontite: periodonto são</li> <li>• periodontite leve: reabsorção óssea &lt; 30% e HS ausente ou mínima</li> <li>• periodontite moderada: reabsorção óssea &lt; 50%, HS e mobilidade dentária &lt;2</li> <li>• periodontite severa: reabsorção óssea ≥50%, HS marcada e mobilidade dentária ≥2</li> </ul> <p><b>Artrite reumatoide</b>  <b>Severidade:</b> FR, anti-CCP, erosões radiográficas mãos e pés  <b>Atividade:</b> HAQ, PCR, DAS-28</p>	<p><b>Prevalência periodontite moderada/severa:</b>  AR: 51%  OA: 26%; p=0,03</p> <p><b>Casos:</b>  FR positivo: 81%  Anticorpo anti-CCP positivo: 87%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes seropositivos para ambos os marcadores foram mais frequentemente afetados por formas de periodontite moderada e severa.</li> </ul> <p><u>Análise multivariável</u> (idade, género, etnia, tabaco, diabetes mellitus)  <b>Periodontite moderada/severa:</b> p=0,02  <b>OR</b> (AR vs OA)=2,06 (IC 95%=1,11 a 3,83) por cada grau de aumento de severidade da periodontite (de ausência da doença para leve, de leve para moderada/severa)</p> <p>Sem associação entre erosões radiográficas e atividade da AR com a condição periodontal dos pacientes (p=0,18)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A periodontite foi mais frequente e severa em pacientes com AR, quando comparados com os controlos com OA;</li> <li>• FR e anti-CCP foram associados a formas de periodontite mais severas em pacientes com AR.</li> </ul>
<i>Abdelsalam et al.</i> (2011)	Estudo caso-controlo	<p><b>Casos:</b> AR (n=80)</p> <p><b>Controlos:</b> sem AR (idade e género) (n=80)</p>	IP, IG, PS, PNIC	<p><b>Caso-controlo:</b>  <b>IP:</b> p=0,3597  <b>IG:</b> p=0,3049  <b>PNIC:</b> p=0,0002  <b>PS (&gt; 4mm):</b> p= 0,000 (10% casos, 1,25% controlos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificam uma possível associação entre a AR e a periodontite</li> </ul>

<b>Ranade S.B. e Doiphode S.</b> (2012)	Estudo caso-controlo	<p><b>Casos:</b> com AR (n=40)</p> <p><b>Controlos:</b> sem AR (idade e género) (n=40)</p>	<p><b>Periodontite</b> IP, nº dentes ausentes, mobilidade, PS, HS, PNIC,</p> <p><b>Classificação periodontite:</b> PNIC</p> <p><b>Artrite reumatoide</b> HAQ, FR, VHS</p>	<p><b>Duração média da AR:</b> 2,15 anos (de 6 meses a 30 anos)</p> <p><b>Prevalência periodontite:</b> <b>Casos:</b> 97,5% Sem periodontite: 2,5(n=1) Periodontite leve: 12,5% (n=5) Periodontite moderada: 75% (n=30) Periodontite severa: 10% (n=4)</p> <p><b>Caso-controlo:</b> <b>PS:</b> p&lt; 0,001 <b>PNIC:</b> p&lt; 0,001 <b>%locais HS:</b> p&lt; 0,001 <b>IP:</b> p&lt; 0,001 <b>%mobilidade:</b> p&lt; 0,001 <b>Nº perdas dentárias:</b> p&gt; 0,005 <b>VHS:</b> p&lt;0,05 <b>HAQ:</b> p&lt;0,05</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificada uma possível associação entre a periodontite e a AR</li> <li>• São necessários mais estudos</li> </ul>
<b>Rajkarnikar, J., Thomas, B.S., Rao, S.K.</b> (2013)	Estudo caso-controlo	<p><b>Casos:</b> AR (n=50)</p> <p><b>Controlo:</b> sem AR (n=50) (idade e género)</p>	<p><b>Periodontite:</b> Nº de dentes ausentes, IP, IG, reabsorção óssea radiográfica</p> <p><b>Classificação severidade periodontite:</b> reabsorção óssea <b>P0-P1:</b> ausência periodontite/leve <b>P2-P3:</b> periodontite moderada/severa</p> <p><b>Artrite reumatoide</b> HAQ, PCR, VHS</p>	<p><b>Perda dentária:</b> p&gt;0,05 <b>IP:</b> p&gt;0,05 <b>IG:</b> p&lt;0,05</p> <p><b>Reabsorção óssea:</b> <b>P0-P1:</b> Casos: 60% (n=30), Controlos: 86% (n=43) <b>P2-P3:</b> Casos: 40% (n=20), Controlos: 14% (n=7) (p=0,003) <b>Severidade periodontite</b> <b>HAQ:</b> p&gt;0,05 <b>PCR (reabsorção óssea):</b> p&lt;0,05 <b>VHS (reabsorção óssea):</b> p&lt;0,05</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência da periodontite foi maior nos casos com AR, quando comparados com os controlos saudáveis;</li> </ul> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamanho da amostra pequeno</li> </ul>

<p><b>Joseph, et al.</b> (2013)</p>	<p>Estudo caso-controlo</p>	<p><b>Casos:</b> AR (n=100) <b>Controlos:</b> sem AR (idade, género) (n=112)</p>	<p><b>Periodontite:</b> IG, IHO-S, nº dentes ausentes, PS, PNIC</p> <p><b>Classificação severidade periodontite:</b> PNIC Leve: 1-2 mm Moderada: 3-4 mm Severa: &gt;5 mm</p> <p><b>Artrite reumatoide:</b> DAS-28, VHS, PCR</p>	<p><b>Periodontite:</b> <b>Casos</b> (100%): Periodontite leve: 42% (n=42) Periodontite moderada/severa: 58% (n=58) <b>Controlos</b> (82%): Periodontite leve: 92,8% (n=104) Periodontite moderada/severa: 7,2% (n=8)</p> <p><b>OR (periodontite moderada/severa)=3,055</b></p> <p><b>Caso-controlo:</b> <b>Número de dentes ausentes:</b> p=0,259 <b>IG:</b> p=0,007 <b>IHO-S:</b> p=0,019 <b>PS:</b> p=0,000 <b>PNIC:</b> p=0,000 <b>PCR:</b> p=0,000 <b>VHS:</b> p=0,000</p> <p><b>DAS-28 e severidade da periodontite:</b> não foi verificada uma associação significativa entre a atividade da AR e a severidade da periodontite</p> <p><b>VHS/PCR e severidade da periodontite:</b> sem associação estatisticamente significativa entre o grupo dos casos e controlos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificada uma associação positiva entre a periodontite e a AR</li> <li>• Pacientes com AR foram mais afetados por periodontite e por quadros mais severos de periodontite</li> </ul> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os pacientes sob AINEs e/ou DMARDs</li> </ul>
-------------------------------------	-----------------------------	--	---	---	---

<p><i>Susanto et al.</i>(2013)</p>	<p>Estudo caso-controlo</p>	<p><b>Casos:</b> com AR (n=75) <b>Controlos:</b> sem AR (idade, género, hábitos tabágicos) (n=75)</p>	<p><b>Periodontite:</b> PS, IP, HS, recessão gengival, PNIC, PESA, PISA</p> <p><b>Classificação severidade periodontite:</b> <b>Severidade:</b> PS <math>\geq 4</math>, <math>\geq 5</math>, <math>\geq 6</math> PNIC <math>\geq 3</math>, <math>\geq 4</math>, <math>\geq 5</math>, <math>\geq 6</math> PS média PNIC média % locais HS</p> <p><b>Artrite reumatoide:</b> PCR, FR, ACPA</p> <p><b>Classificação AR:</b> ACR 1987</p>	<p><b>Duração média da AR:</b> 4 anos (de 1ano a 15 anos)</p> <p><b>Prevalência periodontite:</b> não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos</p> <p><b>Parâmetros periodontais:</b> Nº dentes ausentes: <math>p &lt; 0,05</math> IP: <math>p &lt; 0,05</math> HS: <math>p &gt; 0,05</math> PS: <math>p &gt; 0,05</math> PNIC: <math>p &gt; 0,05</math> PESA: <math>p &lt; 0,05</math> Significativamente menor em pacientes com AR PISA: <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Severidade periodontite:</b> não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência de periodontite moderada a severa entre grupos</p> <p><b>Marcadores serológicos:</b> PCR: <math>p &gt; 0,05</math> ACPA: <math>p &gt; 0,05</math> VHS: <math>p &gt; 0,05</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não se verificou diferença estatisticamente significativa relativamente à prevalência e severidade da periodontite entre o grupo com AR e dos saudáveis</li> </ul> <p>Limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os pacientes com AR estavam sob AINEs e/ou DMARDs</li> <li>• Prevalência da periodontite na população indiana foi considerada elevada pelos autores (80%)</li> </ul>
<p><i>Eriksson et al.</i> (2016)</p>	<p>Estudo caso-controlo</p>	<p><b>Casos:</b> AR (n=2740) <b>Controlos:</b> sem AR (n=3942) (género, idade, área de residência)</p>	<p><b>Códigos DHR:</b> Gengivite; Periodontite; Risco aumentado de periodontite; Risco aumentado de peri-implantite Perio-implantite</p>	<p><b>Duração média da AR:</b> 9,6 anos</p> <p><b>Códigos DP:</b> Gengivite (33% casos AR; 35% controlos) Periodontite (33% casos AR; 32% controlos)</p> <p>ACPA e FR: <math>p &gt; 0,05</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não se verificou associação entre a AR e a prevalência de periodontite, entre os casos com AR e os controlos saudáveis</li> <li>• Não se verificou associação entre AR</li> </ul>

Associação entre periodontite e artrite reumatoide

					<p>ACPA/FR positiva</p> <p><b>Limitações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de informação relativa a comorbilidades, medicação dos pacientes com AR, atividade da AR</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

**Legenda:** ACPA: anticorpo anti-proteína citrulinada; Anti-CCP: proteína citrulinada cíclica; AR: artrite reumatoide; DAS-28: *score* de atividade da doença; FR: fator reumatoide; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; HS: hemorragia à sondagem; IC: intervalos de confiança; IG: índice gengival; IHO-S: índice de higiene oral simplificado; IP: índice de placa; n: amostra; OA: osteoartrite; OR: *odds ratio*; PCR: proteína C reativa; PESA: *periodontal epithelal surface area*; PISA: *periodontal inflamed surface area*; PNIC: perda do nível de inserção clínico; PS: profundidade de sondagem; VHS: velocidade de hemossedimentação.

**Tabela 3: Estudos de coorte sobre a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide**

<b>Autor</b>	<b>Desenho de estudo</b>	<b>Grupos</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
<i>Torkzaban et al.</i> (2012)	Estudo coorte	Amostra: <b>Grupo expostos:</b> AR (n=53) <b>Grupo não expostos:</b> sem AR (n=53)  <i>Outcome:</i> doença periodontal	IP, HS, PNIC	<b>IP:</b> sem diferença significativa entre os grupos (p=0,448) <b>HS:</b> 11,989% maior no grupo de expostos comparado com não exposto (p<0,001) <b>PNIC:</b> 0,310 mm maior no grupo de expostos (p=0,001)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificado um efeito potencial da AR nos índices e parâmetros periodontais</li> </ul>
<i>Grasso et al.</i> (2015)	Estudo de coorte retrospectivo	Amostra: n=865.256  <b>Grupo expostos:</b> DP (n=433.674) <b>Grupo não expostos:</b> sem DP (n=431.582)  <i>Outcome:</i> AR	<b>DP</b> Número de visitas ao dentista ( $\geq 4$ ) Código ICD periodontite(523.x)  <b>AR</b> ICD (714.0, 714.1, 714.2, 714.4, 714.8 ou 714.9) Pelo menos uma exame serológico positivo (FR ou anti-CCP)	<b>DP</b> 50,1% dos pacientes (n=433.674) <b>AR</b> 2,5% dos pacientes (n=21.442)  Indivíduos com DP são 1,4 vezes mais suscetíveis a apresentar AR (OR=1,42; IC=95%: 1,37, 1,46), quando comparados com pacientes não diagnosticados com periodontite	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos com DP são 1,4 vezes mais suscetíveis a apresentar AR</li> </ul>

**Legenda:** Anti-CCP: anti-proteína citrulinada cíclica; AR: artrite reumatoide; DP: doença periodontal; HS: hemorragia à sondagem; IC: intervalo de confiança; IP: índice de placa; n: amostra; OR: *odds ratio*; PNIC: perda do nível de inserção clínica.

**Tabela 4. Revisões sistemáticas e meta-análises sobre a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide**

Autor	Desenho de estudo	Estudos incluídos	Resultados	Conclusões/Discussão
<i>Kaur, White e Bartold</i> (2013)	Revisão sistemática com meta-análise	<b>Meta-análise</b> Kasser et al., 1997 Gleissner et al., 1998 Mercado et al., 2001 Biyikoğlu et al., 2006 Bozkurt et al., 2006 Kobayashi et al., 2007 Pischon et al., 2008 de Paula Ishi et al., 2008 Farah Vakar et al., 2010 Garib e Qaradaxi, 2011 Okada et al., 2011 Joseph et al., 2013	<b>PNIC:</b> 7 dos 10 estudos registaram diferença estatisticamente significativa entre a PNIC em pacientes com AR e sem AR. PNIC é maior em pacientes com AR, quando comparados com indivíduos sem AR.  <b>Nº dentes ausentes:</b> 5 dos 7 estudos registaram diferença estatisticamente significativa entre o nº dentes ausentes em pacientes com AR e sem AR. O nº de peças dentárias ausentes é maior em pacientes com AR quando comparados com indivíduos saudáveis.  <b>VHS, PCR, ACPA:</b> Sem diferença estatisticamente significativa entre grupos.  <b>FR:</b> Com diferença significativa entre grupos (1 em 2 estudos)	Foram identificadas potenciais associações entre a periodontite e a AR.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maioria dos estudos era caso-controlo com amostras pequenas</li> <li>• Necessários estudos mais rigorosos com amostra e parâmetros clínicos bem definidos</li> <li>• Considerar fatores de confusão</li> </ul>

<p><b>Fuggle et al.</b> (2016)</p>	<p>Revisão sistemática com meta-análise</p>	<p><b>AR vs. sem AR:</b> Mercado et al., 2001 Biyikoğlu et al., 2006 Abou-Raya et al., 2008 Pischon et al., 2008 Mirrielees et al., 2010 De Smit et al., 2012 Potikuri et al., 2012 Scher et al., 2012 Esen et al., 2012 Joseph et al., 2013 Susanto et al., 2013 Chen et al., 2013 Biyikoğlu et al., 2013 Reichert et al., 2013 Wolff et al., 2014 Janssen et al., 2015 Lee et al., 2015</p> <p><b>AR vs. OA:</b> Dissick et al., 2010 Temoin et al., 2012 Mikuls et al., 2014 Coburn et al., 2015</p>	<p><b>Risco de Periodontite em indivíduos com AR e sem AR:</b> Pacientes com AR apresentaram um risco 13% maior de periodontite, quando comparados a indivíduos saudáveis (RR=1,13; 95% IC: 1,04 a 1,23; p=0,006; N=153.277)</p> <p>Análise secundária: <u>Sem diferenças estatisticamente significativas</u> (p&gt;0,05): PS&gt; 5mm (RR=4,93; 95% IC: 0,84 a 28,95) IP (RR=1,23; 95% IC: 0,81 a 1,88) Valor IP (MD=2,27; 95% IC: -0,16 a 4,70) PNIC (frequência) (RR: 3,63; 95% IC: 0,40 a 32,880)</p> <p><u>Com diferenças estatisticamente significativas:</u> HS (RR: 2,65; 95% IC: 1,00 a 7,02; p=0,05) IG (MD: 0,30; 95% IC: 0,20 a 0,41) Número médio de perdas dentárias (MD: 2,46; 95% IC: 1,40 a 2,98) Reabsorção óssea periodontal (RR: 2,05; 95% IC: 1,40 a 2,98) PS (mm) (MD: 0,69; 95% IC: 0,26 a 1,12) PNIC (mm) (MD: 0,99; 95% IC: 0,38 a 1,61);</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há um aumento do risco de periodontite em pacientes com AR, quando comparados com controlos saudáveis</li> <li>• Foi demonstrada uma associação significativa entre a periodontite e a AR</li> <li>• Limitação na definição da DP</li> <li>• Necessários mais estudos para elucidar sobre os mecanismos de associação</li> </ul>
--	---	---	---	---

Associação entre periodontite e artrite reumatoide

			<p><b>Risco de Periodontite em indivíduos com AR e OA:</b>                  Não se verificou uma diferença estatística significativa no risco de periodontite entre pacientes com AR, quando comparados com os controlos com OA (RR=1,10; IC=95%: 0,81 a 1,49; p=0,54)</p> <p>Análise secundária:  <u>Sem diferenças estatisticamente significativas (p&gt;0,05):</u>                  PS&gt; 5mm (RR=1,11; 95% IC: 0,95 a 1,31; p=0,19)                  PNIC (frequência) (RR=1,04; 95% IC: 0,74 a 1,48; p=0,81)                  Nº dentes ausentes (MD: 0,10; 95% IC: -0,62 a 0,42)</p> <p><u>Com diferenças estatisticamente significativas:</u>                  HS: grupo OA com 8% maior risco de HS, quando comparado com AR.</p>	
--	--	--	--	--

**Legenda:** AR: artrite reumatoide; HS: hemorragia à sondagem; IC: intervalo de confiança; IG: índice gengival; IP: índice de placa; MD: diferença média ; OA: osteoartrite; PNIC: perda do nível de inserção clínica; PS: profundidade de sondagem; RR: risco relativo.