



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

A RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ARTRITE REUMATÓIDE - O PAPEL DA BACTÉRIA *PORPHYROMONAS* *GINGIVALIS* - REVISÃO INTEGRATIVA

["The relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis - The role of the bacterium *Porphyromonas gingivalis* - Integrative review"]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Giovanni Cremonese

Orientador:

Mestre Tiago José Martins

Julho 2024

**A RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ARTRITE
REUMATÓIDE - O PAPEL DA BACTÉRIA *PORPHYROMONAS
GINGIVALIS* - REVISÃO INTEGRATIVA**

["The relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis - The role of the
bacterium *Porphyromonas gingivalis* - Integrative review"]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Giovanni Cremonese

Orientador:

Mestre Tiago José Martins

Julho 2024

Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.

Friedrich Nietzsche.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho e a conquista deste marco em minha vida acadêmica.

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Dr. Tiago José Martins, por sua orientação cuidadosa, apoio constante e iniciativa proativa ao longo da realização desta tese.

Aos meus pais Carlo, Roberta e minha irmã Noemi e também a Silvia, não tenho palavras para expressar o quanto seu apoio foi fundamental em cada etapa deste caminho. Seu suporte inabalável, compreensão e presença constante foram essenciais nos momentos mais desafiadores. Sou quem sou hoje graças a vocês, e esta conquista é também de vocês.

Um agradecimento especial aos meus amigos, cuja presença tornou os dias mais leves e as noites de estudo mais suportáveis. Mesmo em meio aos desafios de viver e estudar em um país estrangeiro, vocês transformaram cada momento em uma memória preciosa e única. Guardarei para sempre em meu coração as lembranças ao lado de: Luca, Davide, Mohamad, Tullio, Giuseppe, Francesco P, Enrico B., Mattia, Daria, Nicolo T.

Ringrazio i miei amici in Italia per essermi stati vicini e avermi fatto sentire vicino a loro anche se distanti, ringrazio particolarmente Antonio e Mattia.

Por fim, agradeço a todos os que, de alguma forma, contribuíram para este projeto e para meu crescimento pessoal e profissional. Sem o apoio de cada um de vocês, esta jornada não teria sido a mesma. Muito obrigado!

RESUMO

Objetivo: Sistematizar a correlação entre Periodontite e Artrite reumatóide, a influência da bactéria *Porphyromas gingivalis* e perceber como os tratamentos podem melhorar ambas as patologias. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed* e *SciELO* utilizando palavras como “*Periodontitis*” AND “*Rheumatoid Arthritis*” AND “*Porphyromas gingivalis*”, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** De acordo com a busca realizada foram encontrados um total de 664 artigos, mas destes apenas 53 foram avaliados conforme o texto completo e em seguida foi feita uma seleção final de 11 artigos. **Discussão:** Vários estudos ao longo dos anos têm demonstrado a associação entre a Artrite reumatóide e a Periodontite, tendo como papel principal a bactéria *Porphyromas gingivalis*. Foram comparados vários estudos onde é importante compreender os pontos de associação entre as duas doenças e como os tratamentos podem melhorar ambas as doenças. **Conclusão:** A relação entre a Artrite reumatóide e a Periodontite é complexa e multifatorial, exigindo mais investigação para elucidar os mecanismos subjacentes e desenvolver abordagens de tratamento ideais. A integração dos cuidados periodontais no tratamento de pacientes com Artrite reumatóide pode ser um passo importante para melhorar a sua qualidade de vida e reduzir a inflamação associada a ambas as condições

Palavras-chave: “*Periodontitis*”; “*Rheumatoid Arthritis*”; “*Porphyromas gingivalis*”.

ABSTRACT

Objective: To systematise the correlation between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis, the influence of the bacteria *Porphyromas gingivalis* and to understand how treatments can improve both pathologies. **Materials and methods:** A bibliographic search was carried out in the Pubmed and SciELO databases using words such as “*Periodontitis*” AND “*Rheumatoid Arthritis*” AND “*Porphyromas gingivalis*”, following the inclusion and exclusion criteria. **Results:** According to the search, a total of 664 articles were found, but of these only 53 were assessed according to the full text and then a final selection of 11 articles was made. **Discussion:** Several studies over the years have demonstrated the association between rheumatoid arthritis and periodontitis, with the bacteria *Porphyromas gingivalis* playing the main role. Several studies have been compared and it is important to understand the points of association between the two diseases and how treatments can improve both diseases. **Conclusion:** Relationship between Arthrite Rheumatoid and Periodontitis is complex and multifactorial, requiring further research to elucidate the underlying mechanisms and develop optimal treatment approaches. Integrating periodontal care into the treatment of Arthrite Rheumatoid patients could be an important step towards improving their quality of life and reducing the inflammation associated with both conditions.

Key words: “*Periodontitis*”; “*Rheumatoid Arthritis*”; “*Porphyromas ingivalis*”.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1. Etiologia Periodontite	3
2.2. Classificação	4
2.3. Artrite reumatóide.....	8
2.4. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	10
2.5. Tratamento	11
2.6. Metodologia	12
2.7. Resultados	14
2.8. Discussão	36
3. CONCLUSÃO.....	43
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação gráfica do diagrama PRISMA.....	14
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das classificações dos estádios da periodontite	5
Tabela 2. Resumo da classificação dos graus da periodontite.....	7
Tabela 3. Resultados dos 11 estudos selecionados para a análise.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ACPA	Anticorpos anti-citrulinados
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AR	Artrite reumatóide
BOP	Hemorragia à sondagem
CAL	Perda de inserção clínica
CRP	Proteína C-reativa
DAS28	<i>Disease activity score 28</i>
DMARD	Medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
ENO1	Anticorpo contra a α -enolase humana
ESR	Taxa de sedimentação de eritrócito
EULAR	Aliança Europeia de Associações de Reumatologia
LES	Lúpus eritematoso sistémico
GC	Glucocorticoides
GCF	Líquido crevicular gengival
GI	Índice gengival
GM-CSF	Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL-1β	Interleucina-1 β
IL-17	Interleucina--17
IL-6	Interleucina--6
IMC	Índice de massa corporal

MMPs	Metalloproteinasas
NHANES	Inquérito Nacional de Exame de Saúde e Nutrição
NHS	Serviço Nacional de Saúde
OMVs	Vesículas de membrana externa
PC	Periodontite crónica
PD	Periodontite
PGE2	Prostaglandina E2
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PI	Índice de placa
PMR	Polimialgia reumática
PPAD	Enzima peptidil-arginina deiminase
PPD	Profundidade de sondagem periodontal
RANK-L	Ativador do recetor do ligando NF- κ B
RF	Fator reumatóide
SARA	Anticorpos secretórios na artrite reumatóide
TGF-β	Fator de crescimento transformador- β
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
TPNC	Tratamento periodontal não cirúrgico

1. INTRODUÇÃO

Numerosos ensaios documentados na literatura demonstraram que a Artrite reumatóide (AR) e a Periodontite (PD) estão frequentemente associadas e partilham várias características patogênicas e clínicas (Potempa et al., 2017)

A PD é uma doença inflamatória crônica na qual as células residentes e os mediadores pré-formados desencadeiam a infiltração de leucócitos e a progressiva destruição dos tecidos de suporte do dente. Isso ocorre devido à interação entre produtos bacterianos, populações celulares e mediadores em indivíduos suscetíveis à doença. A etiologia da PD é multifatorial e complexa, sendo influenciada por fatores genéticos e ambientais. Nesse contexto, fatores ambientais como higiene oral/placa bacteriana, tabagismo e stress desempenham um papel significativo na manifestação da PD (Araújo et al., 2015)

Atualmente, a PD é considerada um fator de risco para a AR. A ligação entre essas duas condições foi inicialmente identificada em *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), uma bactéria anaeróbia gram-negativa que apresenta peptidilarginina deiminase (PAD). Essa enzima contribui para o desenvolvimento da AR ao catalisar a citrulinização, uma modificação pós-traducional que desempenha um papel crucial na produção de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (ACPA). Esses anticorpos são amplamente reconhecidos como biomarcadores de diagnóstico e prognóstico para pacientes com AR (Ceccarelli et al., 2019)).

A PD é uma das condições orais mais prevalentes, especialmente entre pacientes idosos e é uma das principais causas de perda de dentes. Esta condição é caracterizada por uma inflamação crônica, que resulta na liberação contínua de mediadores inflamatórios. Além disso, a PD pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças inflamatórias sistêmicas (Silvestre et al., 2016).

De acordo com o *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions de 2017*, a PD é agora classificada em estágios e graus: Isto é essencial para criar um plano de tratamento adaptado à gravidade da doença. A PD é classificada em estádios I, II, III e IV. O grau de complexidade e gravidade da condição está relacionado com factores como a diminuição da inserção clínica, a profundidade da sondagem e a perda de dentes. Também é classificada em graus A, B e C, que indicam o risco de progressão da doença com base em factores como o tabagismo, a diabetes e a relação perda óssea/idade (Tonetti et al., 2018).

A AR é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela destruição inflamatória crônica do tecido articular e subsequente limitação funcional e a forma mais comum de artrite.

É uma doença inflamatória que causa dor, edema, rigidez e perda de função nas articulações. Existe de forma característica uma inflamação de diversas articulações, podendo atingir e causar alterações na cartilagem, osso, tendões e ligamentos de diversas articulações (Kobayashi et al., 2023).

Esta doença inflamatória crônica atinge aproximadamente 0,5% a 1% da população mundial, predominando duas a três vezes mais o sexo feminino, podendo atingir todas as faixas etárias mas com maior prevalência entre os 40-60 anos (Mota et al., 2010).

A etiologia da AR não foi totalmente elucidada, embora seja um distúrbio patologicamente heterogêneo causado por uma resposta autoimune anormal desencadeada pelas interações entre fatores genéticos e ambientais e modificações epigenéticas e pós-traducionais, o que pode levar à perda de tolerância imunológica. (Kobayashi et al., 2023).

A *P. gingivalis* é a bactéria patogénica mais importante para a PD. Pode produzir vesículas de membrana externa (OMVs) e libertá-las no meio ambiente, desempenhando um papel importante na sua patogénese. Esta bactéria forma o que é conhecido como o "complexo vermelho" juntamente com a *Tannerella forsythia* e a *Treponema denticola*, uma associação que tem sido alvo de estudo por muitos anos. Segundo a literatura, a patogénese da PD é atribuída à interação sinérgica entre a *P. gingivalis* e outros patógenos associados à PD. Essa interação inicialmente desencadeia a disbiose, um desequilíbrio na microbiota oral, e a subsequente inflamação é intensificada pelo crescimento descontrolado de patógenos inflamatórios adicionais (Hajishengallis, 2015).

O objetivo desta tese é investigar a correlação entre a AR e a PD, o papel desempenhado pela bactéria *P. gingivalis*, o efeito que os tratamentos para a PD e AR podem ter em ambas as doenças. Serão analisados vários estudos para confirmar a presença desta correlação e serão avaliados vários tratamentos e os seus benefícios de acordo com parâmetros como o número de anticorpos específicos da doença, o nível de bactérias e alguns parâmetros clínicos.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Etiologia Periodontite

A PD é uma doença inflamatória crónica multifatorial que envolve a acumulação de placa bacteriana (também conhecida como biofilme dentário ou biofilme). As bactérias colonizam a zona inicial, provocando a gengivite, mas esta ainda é reversível com uma boa higiene oral e a remoção da placa bacteriana e do tártaro que tratam a inflamação e travam o processo degenerativo (Abdulkareem et al., 2023).

Estas bactérias do complexo vermelho: *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, que se encontram predominantemente nas bolsas periodontais profundas de pacientes com PD, são as que causam a inflamação crónica. (Socransky et al., 2005). Segundo a literatura, o principal fator de risco ambiental para a PD é o tabagismo. Os fumadores apresentaram um número significativamente mais elevado de agentes patogénicos periodontais do complexo vermelho no seu biofilme subgengival do que os não fumadores ou os ex-fumadores (Camelo-Castillo et al., 2015). Foi também observado que o tabagismo poderia ter um impacto negativo nas células imunitárias do hospedeiro, em particular nos neutrófilos, aumentando a vulnerabilidade do hospedeiro à PD (Persson et al., 2001). Segundo a literatura, outro fator de risco relevante é a diabetes *mellitus*. Os doentes com diabetes não controlada são mais vulneráveis à PD do que os doentes saudáveis ou os doentes com diabetes *mellitus* bem controlada. As alterações no sistema imunitário, a função prejudicada dos neutrófilos e os macrófagos hiper-reactivos que produzem citocinas pró-inflamatórias são alguns dos mecanismos biológicos que conduzem a este risco acrescido. Além disso, os doentes com diabetes não controlada apresentam alterações no metabolismo do tecido conjuntivo e níveis elevados de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e dos seus receptores (RAGEs). Isto pode causar um aumento das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , o TNF- α e a PGE2. Estas complicações podem também ser causadas por alterações macro e microvasculares em doentes com diabetes não controlada. Os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 têm um risco mais elevado de PD, com uma probabilidade de perda de inserção clínica (CAL) de 2,81 e uma probabilidade de perda de osso alveolar de 3,43. Em comparação com os não diabéticos, estes doentes têm mais locais de sondagem com uma profundidade de 5 mm ou mais, mais hemorragia à sondagem (BOP) e mais dentes em falta. Os doentes com diabetes não controlada podem responder menos favoravelmente à terapia periodontal do que os doentes com diabetes bem controlada. Consequentemente, é crucial monitorizar

continuamente o estado glicémico dos doentes, mantendo idealmente o nível de HbA1c abaixo de 7,0%. O tratamento da diabetes não controlada requer uma abordagem interprofissional (Kwon et al., 2020).

2.2. Classificação

A PD é uma doença inflamatória crónica que afeta os tecidos de suporte dos dentes e pode ser classificada em diferentes estádios.

No estágio I, a doença está na fase inicial entre a gengivite e a PD, caracterizada pela perda de ligação clínica devido à inflamação gengival e disbiose do biofilme. Esta condição indica uma maior suscetibilidade à doença, especialmente se diagnosticada numa idade jovem. O diagnóstico precoce é crucial para permitir uma intervenção atempada e uma monitorização contínua, resultando num tratamento mais eficaz. No entanto, o diagnóstico precoce da PD de estágio I é difícil com os métodos atuais, mas novas tecnologias, como a análise de biomarcadores salivares e as técnicas avançadas de imagiologia, podem melhorar a deteção (Tabela 1).

O estágio II representa uma PD estabelecida onde um exame clínico periodontal identifica os danos causados ao suporte dentário. Nesta fase, a gestão é geralmente simples, pois o tratamento padrão, que inclui a remoção regular das bactérias e a monitorização, pode travar a progressão da doença. É crucial avaliar a resposta do doente ao tratamento para determinar a necessidade de intervenções mais intensivas.

A PD em estágio III causa grandes danos ao aparelho de inserção e, sem tratamento avançado, pode resultar na perda do dente (num máximo de 4 dentes perdidos por PD neste estágio) (Tabela 1). O tratamento é mais difícil quando as lesões atingem a parte mediana da raiz, com defeitos ósseos profundos que complicam a substituição dos dentes por implantes. Apesar da possibilidade de perda de dentes, a função mastigatória é geralmente preservada.

No estágio IV, a PD pode causar perda dentária grave (≥ 5 dentes perdidos) e perda da função mastigatória (Tabela 1). As lesões profundas causam hiper mobilidade dentária e colapso da mordida posterior, atingindo a porção apical da raiz. A estabilização e restauração da função mastigatória são frequentemente necessárias.

Tabela 1. *Introdução de estádios na nova classificação periodontal do World Workshop 2017.*

		Estádio da PD			
		Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
Severidade	CAL interdentária no local de maior perda	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Perda óssea radiográfica	Terço coronal (<15%)	Terço coronal (15% a 33%)	Estendendo-se até o terço médio ou apical da raiz	Estendendo-se até ao terço médio ou apical da raiz
	Perda de dentes	Sem perda de dentes devido a PD		Perda de dentes devido a PD de ≤4 dentes	Perda de dentes devido a PD de ≥5 dentes
Complexidade	Local	Profundidade e máxima de sondagem ≤4 mm Perda óssea maioritariamente horizontal	Profundidade máxima de sondagem ≤5 mm Perda óssea maioritariamente horizontal	Para além da complexidade da fase II: Perda óssea vertical ≥3 mm; Envolvimento da furca Classe II ou III Defeito moderado do rebordo	Para além da complexidade do estágio III: Necessidade de reabilitação complexa devido a: Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário (grau de mobilidade dentária ≥2) Defeito severo do rebordo Colapso da mordida, desvio, alargamento Menos de 20 dentes restantes (10 pares opostos)

Legenda: mm (milímetros); CAL (perda de inserção clínica).

O grau de PD reflete a velocidade de progressão da doença, resposta ao tratamento e influência na saúde geral. Ferramentas de avaliação de risco estimam a progressão da PD e a perda de dentes.

Fatores de risco como tabagismo, controlo da diabetes, obesidade e fatores genéticos influenciam a progressão da PD (Tabela 2). A gravidade da doença em relação à idade do doente é usada para identificar indivíduos mais suscetíveis, mas não é ideal. Métodos como a avaliação da perda óssea como percentagem da idade do doente ajudam a estimar o risco de progressão. É necessário um sistema flexível que se adapte a novas evidências para melhorar a estimativa da suscetibilidade individual.

O grau A especifica um doente sem progressão da doença nos últimos cinco anos, com perda óssea/idade inferior a 0,25, biofilmes pesados com baixos níveis de destruição, não fumador e normoglicémico (Tabela 2).

No grau B, há uma perda óssea inferior a 2 mm nos últimos cinco anos, percentagem de perda óssea/idade entre 0,25 e 1,0, destruição proporcional à deposição de biofilme, o doente fuma menos de 10 cigarros por dia e o índice HbA1C é inferior a 7% (Tabela 2).

No grau C, há uma perda óssea maior ou igual a 2 mm nos últimos cinco anos, percentagem de perda óssea maior que 1,0, destruição maior que a esperada para os depósitos de biofilme, com rápida progressão ou início precoce da doença, o doente fuma mais de 10 cigarros por dia e o índice HbA1C é superior ou igual a 7% em doentes com diabetes (Tabela 2) (Tonetti et al., 2018).

Tabela 2. *Introdução de graus na nova classificação periodontal do World Workshop 2017.*

Grau da PD							
		Grau A: Progressão lenta		Grau B: Taxa de progressão moderada		Grau C: Rápida taxa de progressão	
Critérios primários	Prova direta de progressão	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica ou CAL)	Evidência de ausência de perda ao longo de 5 anos	<2 mm ao longo dos anos	≥2 mm ao longo de 5 anos		
	Provas indirectas de progressão	% de perda óssea/idade	<0.25	0.25 a 1.0	>1.0		
Modificadores de grau	Fenótipo do caso		Grandes depósitos de biofilme com baixos níveis de destruição	Destruição proporcional aos depósitos de biofilme	A destruição excede as expectativas tendo em conta os depósitos de biofilme; padrões clínicos específicos que sugerem períodos de progressão rápida e/ou doença de início precoce (por exemplo, padrão molar/incisivo; falta de resposta esperada às terapias padrão de controlo bacteriano)		
	Factores de risco	Tabagismo	Não fumador	Fumador < 10 cigarros/dia	Fumador ≥ 10 cigarros/dia		
Diabetes		Normoglicémica / sem diagnóstico de diabetes	HbA1c < 7,0% em doentes com diabetes	HbA1c ≥ 7,0% em doentes com diabetes			

Legenda: mm (milímetros); CAL (perda de inserção clínica).

2.3. Artrite reumatóide

A AR é uma doença sistêmica autoimune caracterizada por um processo inflamatório crônico, que pode afetar tanto as articulações como vários órgãos extra-articulares, incluindo o coração, os rins, os pulmões, o sistema digestivo, os olhos, a pele e o sistema nervoso. Existem vários tipos de artrite e classificados em artrite não inflamatória (osteoartrite) e artrite inflamatória, devido à deposição de cristais (pseudogota, doença básica do fosfato de cálcio, gota), a infecções bacterianas e virais (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, complicações da doença de Lyme, *Parvovírus*, *Enterovírus*) ou a processos auto-ímmunes (Cojocarú et al. 2010).

O grupo das doenças reumáticas auto-ímmunes inclui também o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de *Sjögren*, a esclerodermia do adulto, a espondilite anquilosante (EAC), a artrite psoriática (APS), a polimiosite (PM), etc. O diagnóstico diferencial é essencial devido à semelhança de sinais e sintomas entre estas doenças. Embora tenham sido propostos vários mecanismos biomoleculares, a etiologia da AR ainda não é totalmente compreendida; uma hipótese atual sugere que a citrulinização desregulada leva à produção de anticorpos anti-citrulinados (ACPA) (Wegner et al., 2010).

A evolução da AR é flutuante, com exacerbações episódicas e na ausência de um tratamento ótimo, os sintomas agravam-se progressivamente até causarem lesões articulares irreversíveis e incapacidade funcional física e psicológica. Além disso, as complicações e comorbidades da AR reduzem a esperança de vida dos doentes (Chaurasia et al., 2020; Lassere et al., 2013).

A AR não é apenas uma questão médica, mas também um problema de saúde pública, sendo a principal causa de perda de função relacionada com a mobilidade entre os adultos nos Estados Unidos. Estudos económicos no domínio da saúde demonstraram que os custos da prevenção da AR, através da redução dos factores de risco ou do tratamento precoce, são significativamente mais baixos do que os da hospitalização e da cirurgia. Graças aos avanços da indústria farmacêutica, estão disponíveis novas abordagens terapêuticas. No entanto, a compreensão incompleta dos mecanismos moleculares que regulam o destino dos anticorpos constitui um desafio para a descoberta de tratamentos curativos. A abordagem terapêutica mais eficaz requer um diagnóstico precoce e um tratamento ótimo, tanto não farmacológico como farmacológico, combinado com uma avaliação regular da eficácia e da segurança terapêutica. O objetivo da terapêutica é

conseguir a remissão e reduzir os efeitos secundários. Os fármacos anti-reumáticos que mantêm a função articular dividem-se em DMARDs (medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença) convencionais, DMARDs biológicos e DMARDs sintéticos dirigidos, recentemente classificados pelo American College of Rheumatology (ACR). O fraco controlo sintomático em doentes com AR requer a utilização de AINEs e glucocorticóides como terapia adjuvante para reduzir a inflamação (Radu et al.,2021).

A AR é uma doença multifatorial resultante de factores genéticos, ambientais e estocásticos. Estudos estimam que o risco genético para a AR é de cerca de 50%. A doença pode ser classificada em dois tipos (seropositiva e seronegativa) com base na presença do RF e dos ACPA, com diferentes factores de risco associados. Os factores de risco ambientais são relevantes no tratamento da AR. O tabagismo está ligado ao desenvolvimento ou à exacerbação da AR, com estudos que demonstram uma associação entre o tabagismo e a AR (Van der Helm-van Mil et al.,2006).

No entanto, o tabagismo passivo não parece influenciar o risco de AR. Os factores alimentares também influenciam a AR. Foi demonstrado que os períodos de jejum e as dietas vegetarianas podem reduzir a progressão da doença. Um consumo reduzido de carne vermelha e um aumento de fruta e peixe gordo estão associados a um menor risco de AR. O consumo de café pode aumentar o risco de AR, enquanto o álcool pode ter um efeito protetor contra a AR ACPA-positiva, embora sejam necessários mais estudos para o confirmar. As infecções podem desencadear o desenvolvimento de AR. Estudos indicam que o risco de infecções das articulações, da pele e dos ossos é mais elevado em doentes com AR do que em doentes com doenças reumáticas não inflamatórias. A *P. gingivalis*, a bactéria que causa a doença periodontal, tem sido associada à AR devido ao seu papel na citrulinização e na promoção da osteoclastogénese (Liao et al., 2009).

O diagnóstico da AR é estabelecido com base na história clínica, exame físico e análises laboratoriais, como hemograma, taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C-reativa (CRP) sérica e RF. Métodos de imagem, como radiografias, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), também são usados para avaliar as articulações afetadas. Os sinais típicos incluem articulações inchadas, quentes, dolorosas e rígidas, resultando em deformidades que limitam os movimentos e causam dor (Persson et al., 2012). Os critérios de classificação da AR desenvolvidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) em 2010 baseiam-se numa variedade de factores, incluindo factores de risco, o número e o tipo de

articulações envolvidas e a duração dos sintomas. O objetivo destes critérios é redefinir o foco da gestão da fase avançada para o diagnóstico precoce da AR (Radner et al., 2014).

2.4. *Porphyromonas gingivalis*

A *P. gingivalis* é uma bactéria anaeróbia Gram-negativo que está envolvido na patogênese da PD. A fase inicial dos processos inflamatórios e imunitários é a rutura das células epiteliais por bactérias. Estes processos levam à perda dos tecidos de suporte dos dentes. A *P. gingivalis* é capaz de invadir localmente os tecidos periodontais e perturbar as defesas imunitárias e inflamatórias inatas através de uma série de factores de virulência. Este agente patogénico fixa-se rapidamente à superfície das células hospedeiras, é internalizado através de estruturas lipídicas e utiliza a autofagia celular para criar um nicho replicativo, suprimindo simultaneamente a apoptose. Embora o mecanismo exato da sua sobrevivência ainda não seja claro, depende da ativação da autofagia e da sobrevivência das células hospedeiras (Mysak et al., 2014).

O ambiente inflamatório da bolsa periodontal indica que *P. gingivalis* possui características que facilitam a sua resposta e adaptação ao stress oxidativo, que é um fator importante na sua virulência. A atividade da dipeptidil peptidase IV (DPPIV) e a formação de biofilme são cruciais para a colonização e crescimento bacteriano. Estes factores constituem potenciais alvos terapêuticos para a PD (Clais et al., 2014)

A capacidade da *P. gingivalis* de escapar à imunidade do hospedeiro sem interromper a resposta inflamatória global, utilizando o exsudado inflamatório como fonte de nutrientes, é a razão pela qual a *P. gingivalis* persiste durante muito tempo no periodonto. Além disso, induz níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e contribui para a patogênese da PD agressiva. Também desempenha um papel importante na resposta imunitária Th1-Th17 e na ativação de osteoclastos mediada por RANKL (Vernal et al., 2014).

Segundo a literatura, a infeção crónica por *P. gingivalis* pode ativar as vias relacionadas com Th17 e influenciar o desenvolvimento da AR. Muitos indicadores clínicos e radiográficos da PD estão associados a concentrações salivares elevadas de metaloproteinase MMP-8, *P. gingivalis* e interleucina IL-1 β . Os aminoácidos são utilizados pela *P. gingivalis* como fontes de carbono e energia, principalmente sob a forma de dipeptídeos. O seu crescimento e virulência dependem da aquisição de ferro através de receptores específicos da membrana, proteases como as lipoproteínas e as

gingipainas. As actividades proteolíticas da gingipaina ajudam a produzir uma variedade de proteínas de superfície que são essenciais para a colonização e invasão do periodonto. Isto sublinha o papel fundamental destas proteases na virulência do agente patogénico (Mysak et al., 2014).

2.5. Tratamento

O tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) tem sido associada a efeitos sistémicos que podem melhorar doenças inflamatórias sistémicas. Pesquisas em pacientes com AR sugerem que o TPNC pode melhorar tanto a condição periodontal quanto a AR. No entanto, alguns estudos não encontraram benefícios significativos nos parâmetros clínicos da AR após o TPNC e os efeitos nos marcadores bioquímicos da AR permanecem controversos (Kaur et al., 2014; Gaudilliere et al., 2019; Cosgarea et al., 2019; Monsarrat et al., 2019).

Segundo a literatura, o tratamento farmacológico é uma linha de investigação, a AR e a PD têm características patológicas semelhantes, associadas à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Os níveis séricos de IL-6 e TNF- α estão aumentados em doentes com AR em comparação com controlos normais. Os doentes com PD também apresentam níveis séricos mais elevados de IL-6 e TNF- α do que os indivíduos periodontalmente saudáveis. Foi sugerido um efeito benéfico do tratamento com inibidores dos receptores do TNF e da IL-6 (TNFI e IL-6RI) na inflamação periodontal e no estado reumatológico dos doentes com AR. Estas observações implicam uma potencial associação não causal entre a AR e a PD (Kobayashi et al., 2016).

Os tratamentos para a AR com AINEs (ibuprofeno e aspirina), glucocorticoides (GC) e com DMARDs (metotrexato e inibidores do TNF- α), aliviam a dor, reduzem a inflamação e retardam a progressão da doença, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes. O uso prolongado de GC e AINEs está associado a imunossupressão, causando alterações orais como xerostomia e candidíase. Embora a imunossupressão temporária possa mitigar a PD, uma supressão prolongada pode piorá-la. Alguns estudos relatam um agravamento da saúde periodontal em pacientes com AR, enquanto outros destacam efeitos benéficos do tratamento da AR (DMARDs) na saúde periodontal. O TPNC em pacientes com ambas as condições oferece benefícios em termos de atividade clínica e marcadores inflamatórios da AR (Molon et al., 2019).

O tratamento farmacológico para AR envolve o uso de DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), biológicos (bDMARDs), DMARDs sintéticos direcionados (inibidores da Janus quinase) e corticosteróides. Os bDMARDs, incluindo inibidores de TNF e IL-6R, são eficazes em pacientes refratários a csDMARDs e corticosteroides. Sugeriu-se que a PD e bactérias periodontais desencadeiam uma resposta autoimune na AR, possivelmente mediada por autoanticorpos a proteínas citrulinadas. A inflamação periodontal pode afetar a resposta dos pacientes ao tratamento farmacológico, especialmente antes da terapia com bDMARDs. Desde 2013, oito estudos avaliaram o efeito da PD e infecções bacterianas periodontais na resposta ao tratamento com DMARDs em pacientes com AR. A gravidade da PD e a carga inflamatória influenciam a eficácia do tratamento com bDMARDs, razão pela qual os doentes com PD ligeira respondem melhor ao tratamento. Foram estudadas também respostas de anticorpos séricos contra *P. gingivalis*, sugerindo que baixos níveis basais de anticorpos estão associados a melhores respostas clínicas ao tratamento. O tratamento periodontal não cirúrgico, que inclui instrução de higiene oral, desbridamento mecânico e se necessário, antimicrobianos, é utilizado para reduzir a inflamação periodontal e a carga microbiana. Dado o papel das bactérias periodontais no desencadeamento de respostas auto-imunes, este tratamento poderia beneficiar os pacientes com AR (Kobayashi et al., 2023).

2.6. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica sobre a relação entre PD e AR e o papel da bactéria *P. gingivalis* através dos motores de pesquisa *PubMed* e *SciELO*. Os artigos foram pesquisados utilizando palavras-chave (*Mesh Terms*) em língua inglesa como “*Periodontitis*”, “*Rheumatoid Arthritis*” e “*Porphyromonas gingivalis*”. Os critérios de inclusão definidos para esta revisão foram: artigos de revisões sistemáticas, meta análises, estudos clínicos controlados randomizados, efectuados em humanos, artigos em inglês. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão.

Os artigos escolhidos têm como período de publicação de 2012 a 2024 e foram selecionados através da estratégia P.I.C.O.:

- População, ou seja, pacientes com PD e AR;
- Intervenção, ou seja, a terapia periodontal não cirúrgica e farmacológica;

- Comparação, ou seja, grupo de pacientes aos quais foram aplicados tratamentos não cirúrgico ou tratamento com fármacos;
- *Outcome*, ou seja, perceber se o tratamento periodontal não cirúrgico e farmacológico apresentam benefícios de utilização em pacientes periodontais e com AR em termos de profundidade de sondagem, ganho de inserção e redução de bolsas periodontais, bem como redução do quadro inflamatório.

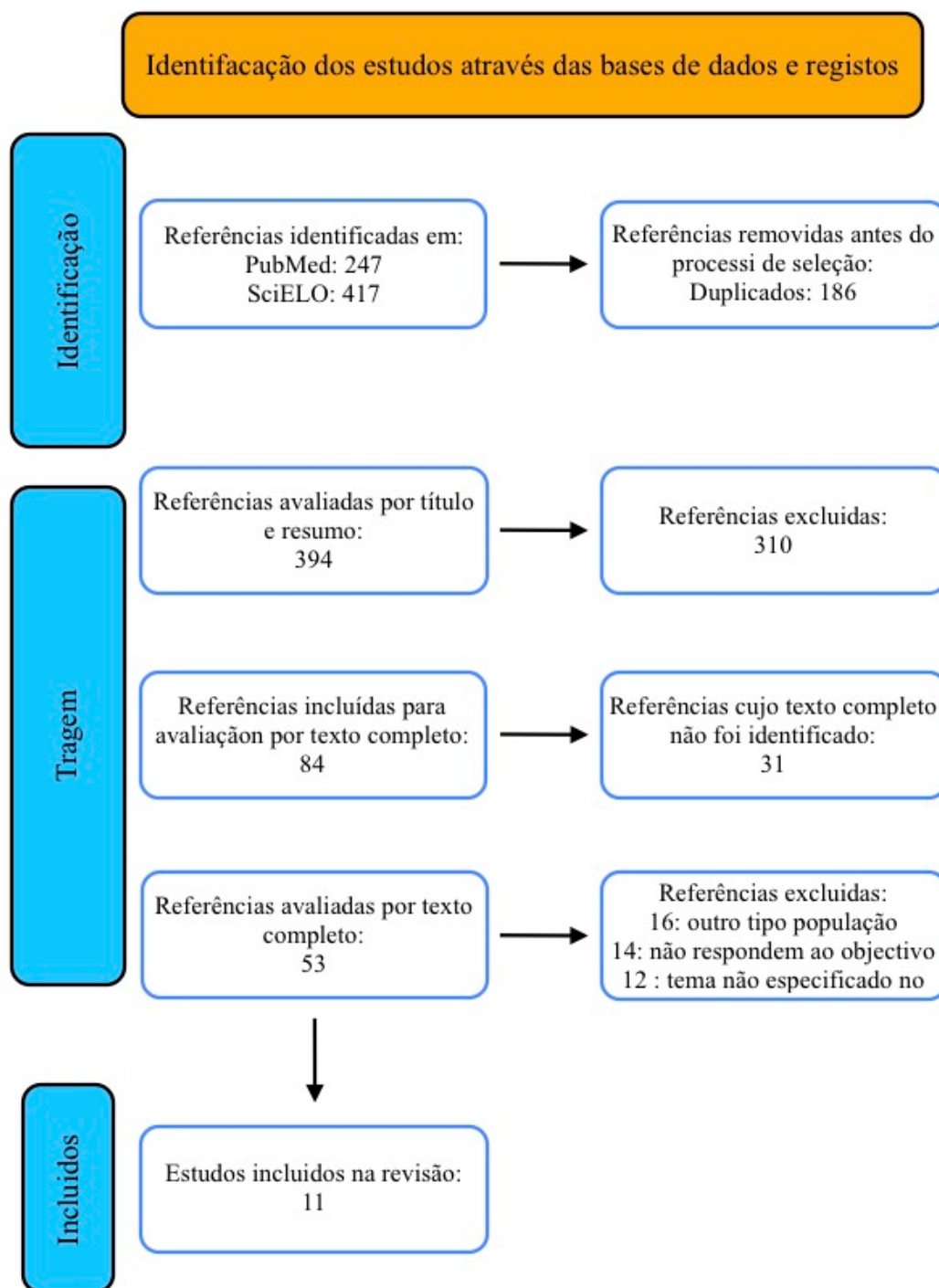
Foi utilizado o fluxograma PRISMA (Figura 1) para a seleção dos artigos e ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão nos motores de pesquisa indicados anteriormente com as palavras-chave e operador booleano “AND” foram encontrado um total de 664 artigos (dos quais 247 no *PubMed* e 417 no *SciELO*). Desses 664 artigos, 186 foram descartados por serem duplicados. Foram então analisados o título e o resumo dos 478 artigos restantes e 310 artigos foram descartados por não serem relevantes ou úteis ao tipo de trabalho realizado. Passou-se então a identificar em quantos dos 84 artigos restantes foi possível encontrar o texto completo e não foi possível ler o texto completo de 31 artigos que foram inevitavelmente descartados.

Após a análise do texto completo dos 53 artigos restantes alguns deles foram descartados:

- 16 porque a população não era adequada para o trabalho;
- 14 porque não respondem ao objetivo do trabalho;
- 12 porque o tema não foi especificado no título e no *abstract*.

Acabaram por serem incluídos neste estudo 11 artigos (8 da *PubMed* e 3 da *B-on*) capazes de responder ao objetivo desta tese e que respeitaram todos os critérios de inclusão e exclusão determinados anteriormente (Figura 1).

Figura 1. Representação gráfica do diagrama PRISMA



2.7. Resultados

Foram seleccionados 11 estudos para avaliar a correlação entre PD e AR, o papel da bactéria *P. gingivalis* e analisam-se os benefícios da utilização de medicamentos e as melhorias que o tratamento não cirúrgico pode trazer aos doentes com PD e AR.

Em 2014, de Mikuls et al. realizaram um estudo com o objetivo de examinar até que ponto os factores de risco são partilhados para explicar a relação entre a PD e a AR e determinar as associações entre a PD e a *P. gingivalis* com as características patológicas e clínicas da AR. O estudo envolveu uma amostra de 617 participantes, dos quais 287 eram afetados por AR e 330 indivíduos foram considerados como grupo de controlo. As características sociodemográficas não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos. Os pacientes com AR apresentavam uma frequência mais elevada de tabagismo e resultavam mais frequentemente positivos para o alelo HLA-DRB1 SE. Pelo contrário, os participantes do grupo de controlo tinham um índice de massa corporal (IMC) superior e uma maior incidência de hipertensão. Relativamente à saúde periodontal, a PD foi encontrada com maior frequência nos casos de AR em comparação com os controlos (35% vs 26%), com uma incidência ainda mais elevada entre os pacientes com AR positivos para os anticorpos anti-CCP-2 (37% vs 26%). Além disso, os pacientes com AR e aqueles positivos para os anti-CCP-2 manifestaram uma maior percentagem de sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm em comparação com os controlos. Observou-se uma associação entre PD e indicadores de atividade da doença e de dano articular na AR. A colonização subgingival de *P. gingivalis* foi mais frequente nos pacientes com PD em comparação com os não afetados. Além disso, os pacientes com PD apresentaram níveis séricos mais elevados de anticorpos contra *P. gingivalis* (OMA e LPS), enquanto não se observaram diferenças significativas nas concentrações de anticorpos anti-*P. gingivalis* entre casos de AR e controlos. Nos pacientes com AR, aqueles com PD mostraram níveis mais elevados de fator reumatóide (RF) e anti-CCP-2, sem, contudo, se verificarem diferenças significativas nas medidas de atividade ou gravidade da doença AR com base na presença de placa supragengival visível. As concentrações de anticorpos anti-*P. gingivalis* (OMA e LPS) apresentaram uma correlação fraca, mas significativa, com os níveis de anti-CCP-2, RF e hsCRP. A associação entre tabagismo, PD e aumento da expressão de autoanticorpos citrulinados (ACPA) foi evidenciada nos pacientes com AR. Além disso, nos pacientes com AR seropositivos e não fumadores, altos níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* foram associados a um incremento da expressão de ACPA específicos. A presença de *P. gingivalis* subgingival foi associada a um aumento adicional da expressão de vários ACPA nos pacientes com AR seropositivos. Os autores concluíram que parece existir que tanto a PD como o *P. gingivalis* moldam a auto-reatividade da AR. Estes resultados também mostram uma relação independente entre a PD e a AR estabelecida.

A revisão de Joanna Koziel et al. de 2014, tem como objetivo de evidenciar como o enzima peptidil-arginina deiminase (PPAD) pode representar uma ligação entre a PD e a AR, doenças que se sabe estarem significativamente associadas epidemiologicamente.

A *P. gingivalis* é conhecida por ser o único microrganismo que produz PPAD, uma enzima que citruliniza proteínas. Nos locais infectados com PD causada por *P. gingivalis*, a PPAD pode iniciar um processo que perturba a imunotolerância às proteínas citrulinadas, facilitando o desenvolvimento da AR. O estudo indica que níveis significativamente elevados de ACPA em doentes com AR estão correlacionados com a presença de PD. Além disso, os doentes com PD apresentam títulos mais elevados de ACPA do que os doadores saudáveis, o que sugere uma potencial ligação entre a infecção por *P. gingivalis* e a resposta autoimune na AR.

A PPAD, localizada na superfície bacteriana, citruliniza eficazmente as proteínas do hospedeiro, como o fibrinogénio e a α -enolase. Este processo cria novos epítomos citrulinados que podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário, desencadeando a produção de ACPA. Foram identificados anticorpos contra a enolase citrulinada (CEP-1), que mostram uma semelhança com a enolase de *P. gingivalis*, em doentes com AR, sugerindo uma reatividade cruzada entre epítomos bacterianos e do hospedeiro. Esta enzima citrulinada bacteriana é um antigénio forte que pode contribuir para a perda de tolerância imunitária e para a autoimunidade na AR. Estudos em modelos animais demonstraram que a *P. gingivalis* pode exacerbar a artrite induzida experimentalmente, acelerando o seu início e agravando a gravidade da doença.

Este efeito é principalmente mediado pela atividade da PPAD, que potencialmente induz a produção de ACPA e de outros auto-anticorpos. A citrulinização patológica de proteínas nos tecidos gengivais pela PPAD, num ambiente inflamatório crónico, pode desempenhar um papel crítico no desencadeamento da autoimunidade e na progressão da AR em doentes predispostos. Segundo os autores, estes dados sugerem que a PPAD pode ser um alvo terapêutico promissor para tratar ou prevenir com sucesso tanto a PD como a AR.

O estudo de Lee et al. de 2015, envolveu 333 pacientes, 248 com AR e 85 sem AR que foram avaliados através de exames reumatológicos e periodontais. Os níveis séricos de anticorpos anti-*P. gingivalis* e anti-ENO1 foram medidos por meio de um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). As características demográficas e periodontais dos pacientes com AR foram comparadas com as de um grupo controlo no estudo. Os resultados mostram que ao considerar idade, sexo, estado de tabagismo e número de

dentos remanescentes, não há diferenças significativas entre os dois grupos. No entanto, em comparação com os controles, os pacientes com AR apresentam índices periodontais clínicos mais elevados. Os resultados mostram que a saúde periodontal dos pacientes com AR é pior em comparação com os controles saudáveis. Além disso, a PD é mais comum em pacientes com AR moderada a grave em comparação com os controles. Os pacientes com AR também apresentam níveis séricos mais elevados de anticorpos contra a bactéria *P. gingivalis* e a proteína ENO1 (anticorpo contra a α -enolase humana) em comparação com os controles. As diferenças nos níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* e anti-ENO1 entre os dois grupos permanecem significativas mesmo após ajuste para idade, sexo e estado de tabagismo. Os níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* e anti-ENO1 estão significativamente correlacionados em pacientes com AR. Níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* ou anti-ENO1 estão correlacionados com índices periodontais como GI, PPD, BOP e CAL em pacientes com AR. Além da taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), não há correlação significativa entre esses níveis de anticorpos e as características clínicas da AR. No entanto, os índices periodontais (PPD, BOP e CAL) e as características clínicas da AR (DAS28, ESR e níveis de anticorpos anti-CCP) estão fortemente correlacionados com os níveis de anticorpos anti-ENO1. Os índices periodontais e os níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* ou anti-ENO1 não estão correlacionados nos controles saudáveis. No entanto, este estudo demonstra que os pacientes com AR tinham anticorpos anti-*P. gingivalis* e anti-ENO1 mais elevados do que os controles. Os parâmetros de PD em doentes com AR estavam correlacionados com os anticorpos anti-*P. gingivalis*, mas não com a atividade da doença da AR. Os índices periodontais e a atividade da doença reumatóide em doentes com AR foram correlacionados com os anticorpos anti-ENO1. Essas associações sugerem que respostas imunes específicas podem mediar a AR e a PD (Anti-*P. gingivalis* no pacientes com AR: Para o índice de placa (PI), o coeficiente de correlação r é de 0,05 com um valor de p de 0,423, isto indica que não existe uma correlação significativa entre os níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* e o PI; índice gengival (IG), o coeficiente de correlação r é de 0,13 com um valor de p de 0,038, isto indica uma correlação positiva significativa, sugerindo que níveis mais elevados de anticorpos anti-*P. gingivalis* estão associados a um IG mais elevado, ou seja, a uma inflamação gengival mais pronunciada; Para a profundidade de sondagem periodontal (PPD), o valor de r é de 0,18 com um valor de p de 0,004, mais uma vez, a correlação positiva é significativa, indicando que níveis mais elevados destes anticorpos estão associados a uma maior profundidade de sondagem periodontal; Para a BOP, o valor de r

é de 0,18 com um valor de p de 0,004, sugerindo que níveis mais elevados de anticorpos anti-*P. gingivalis* estão correlacionados com uma maior BOP; A CAL, r é de 0,19 com um valor de p de 0,002, indicando que o aumento dos anticorpos está associado a um aumento da perda de ligação clínica. No grupo de controlo, não se encontraram correlações significativas entre os anticorpos anti-*P. gingivalis* e os parâmetros periodontais, uma vez que todos os valores de p foram superiores a 0,05. Isto sugere que, em indivíduos saudáveis, os níveis destes anticorpos não estão associados a alterações nos parâmetros periodontais. Em relação aos resultados para o anticorpo Anti-ENO1 no grupo AR: Para o PI, r é de 0,10 com um valor de p de 0,106, não existe uma correlação significativa; para o IG, o valor de r é de 0,06 com um valor de p de 0,361, indicando que não existe uma correlação significativa; para a PPD, o valor de r é de 0,16 com um valor de p de 0,013, indicando uma correlação positiva significativa. Isto sugere que níveis mais elevados de anticorpos Anti-ENO1 estão associados a uma maior profundidade de sondagem periodontal; para a BOP, o valor de r é de 0,14 com um valor de p de 0,023, mostrando uma correlação significativa entre níveis mais elevados de anticorpos e maior BOP; para a CAL, o valor de r é de 0,15 com um valor de p de 0,017, indicando uma correlação positiva significativa entre os níveis de anticorpos Anti-ENO1 e a CAL. No grupo de controlo, não se encontraram correlações significativas entre os anticorpos Anti-ENO1 e os parâmetros periodontais, uma vez que todos os valores de p foram superiores a 0,05).

O estudo de Kim et al. (2018), reitera que a AR e a PD têm uma patogénese inflamatória semelhante. A *P. gingivalis* tem a capacidade de produzir autoanticorpos peptídicos anti-cíclicos-citrulinados, também conhecidos como anticorpos anti-CCP, que são um fator chave no desenvolvimento da AR. O objetivo desta investigação foi examinar as relações entre as duas doenças e identificar os seus efeitos clínicos, com enfoque nos agentes patogénicos periodontais em adultos coreanos.

Globalmente, o estudo envolveu 260 pacientes com AR e 86 controlos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos nas características essenciais. A taxa de fumadores, considerada um fator de risco para AR e PD, foi de 6,4% nos pacientes com AR e 8,0% nos controlos. No grupo de pacientes com AR, a duração média da doença foi de 14,24-9,72 anos e a média do DAS28 foi de 3,62-1,35, indicando uma atividade moderada da doença. 67,4% dos pacientes apresentaram teste positivo para RF e 67,5% apresentaram teste positivo para anticorpos anti-CCP. Perda óssea radiográfica

foi observada em 70% dos casos. Ao comparar os índices periodontais entre os pacientes com AR e os controles, o grupo de pacientes mostrou valores significativamente mais altos para todos os índices observados. Os pacientes com AR apresentaram significativamente maior risco de PD de moderada a grave em comparação com os controles (64,2% versus 34,9%). A análise dos agentes patogênicos periodontais não encontrou diferenças estatisticamente significativas na prevalência entre os pacientes com AR e os controles. No entanto, *Fusobacterium nucleatum* (Fn) era mais comum nos pacientes com AR em comparação com os controles (P = 0,024), enquanto *Eikenella corrodens* (Ec) era mais comum nos controles. Foram encontradas várias correlações significativas entre os índices periodontais e as características da doença da AR. Estas incluem DAS28, duração da doença, níveis de ESR e níveis de anticorpos anti-CCP e anti-*P. gingivalis*. Além disso, descobriu-se que a concentração de *P. gingivalis* no ambiente periodontal estava positivamente correlacionada com o nível de anticorpos anti-*P. gingivalis* no soro, enquanto *Eikenella corrodens* (Ec) estava negativamente correlacionada com o nível de fator reumatoide (RF). Foi demonstrada uma correlação negativa entre a duração da doença da AR e o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa). Este estudo examina detalhadamente as conexões entre a PD, os agentes patogênicos periodontais e as características da doença da AR, sugerindo potenciais implicações para a gestão clínica integrada de ambas as doenças.

O estudo de Molon et al. no 2019, tem como objetivo de fornecer uma visão geral da relação entre a AR e a PD. A revisão pretende discutir as semelhanças nos aspetos imunopatológicos das duas doenças, explorar possíveis mecanismos que ligam o seu desenvolvimento e progressão, e rever os tratamentos atualmente disponíveis para ambas as condições.

O estudo é uma revisão de estudos destinada a testar os efeitos do tratamento da AR na PD e o inverso. Os estudos mostraram uma redução dos valores DAS28 e ESR após o tratamento periodontal, enquanto outros parâmetros não mudaram. Conclui-se que o tratamento TPNC reduz significativamente os níveis de MMP-8, PGE2, IL-6 o fluido gengival dos pacientes com AR, mas não melhorou os biomarcadores sistêmicos da AR (ESR, CRP e RF). As análises dos perfis de citocinas no soro de pacientes com PD e AR em comparação com os controles saudáveis mostraram níveis elevados de TNF- α nos pacientes com ambas as condições, correlacionados positivamente com a atividade da AR e o sangramento gengival. Os pacientes com AR e altos níveis de TNF- α apresentaram

maior perda de inserção periodontal em comparação com aqueles com níveis normais de TNF- α . As terapias com DMARDs biológicos podem ser sugeridas como abordagem adicional para a prevenção ou tratamento da PD em pacientes com AR, graças aos seus efeitos anti-inflamatórios nos tecidos periodontais. No entanto, o TPNC tem efeitos limitados na redução dos escores clínicos da AR.

Na revisão sistemática de Kriauciunas et al. (2019), o objetivo é avaliar as alterações na relação entre a bactéria *P. gingivalis* e a AR nas doenças periodontais, analisando estudos recentes para determinar de que forma a bactéria pode contribuir para a patogênese da AR. Além disso, a revisão centra-se na importância da higiene oral na prevenção de doenças auto-imunes e na forma como o tratamento das doenças periodontais pode ajudar a manter uma cavidade oral saudável e evitar que as bactérias se espalhem para os tecidos circundantes. As pesquisas de 10 diferentes autores evidenciaram que as PPAD, enzimas produzidas pela bactéria *P. gingivalis*, desempenham um papel significativo no desenvolvimento da AR. Os estudos sobre a conexão entre AR e PD foram revistos e analisados, mostrando que a presença persistente de *P. gingivalis* na boca pode influenciar a origem da AR. Isto é apoiado pelo fato de que muitos pacientes com AR também sofrem de PD. Além disso, foi observado que a remoção dos focos periodontais levou a melhorias, ou mesmo à cura, nos pacientes com AR.

As pesquisas sobre o impacto da enzima PPAD de *P. gingivalis* na inflamação articular mostraram que esta bactéria, através da PPAD, altera não só o equilíbrio dos aminoácidos, mas também o sistema imunológico como um todo. Este desequilíbrio leva à produção de anticorpos contra a citrullinação dos autoantígenos.

Foram analisados os fatores descritos na literatura que influenciam *P. gingivalis* na cavidade oral e a sua associação com o diagnóstico de AR. Os resultados indicam que o DNA de *P. gingivalis* está presente não só no soro, mas também no líquido sinovial, confirmando a sua influência na patogênese da AR.

Segundo os autores, os resultados mostraram que os PPADs produzidos pela bactéria *P. gingivalis* influenciam significativamente a patogênese da AR. A revisão da literatura mostra que a persistência desta bactéria na cavidade oral está relacionada com a etiologia da AR, com uma maior frequência de doentes que sofrem das duas doenças em simultâneo. A remoção de focos periodontais melhorou ou curou completamente os doentes com AR. A enzima PPAD de *P. gingivalis* perturba o equilíbrio de aminoácidos e o sistema imunitário, desequilibrando os complexos Ag/Ab e induzindo a produção de

anticorpos contra auto-antígenos. O DNA de *P. gingivalis* foi encontrado no soro e no líquido sinovial, confirmando a sua influência na patogênese da AR.

Em 2019, Cosgarea et al. na sua revisão examinaram os efeitos do TPNC nos parâmetros clínicos e inflamatórios em pacientes com PD crônica (PC) e AR moderada a grave (AR-PC) em comparação com pacientes com PC sem AR. O estudo envolveu 36 pacientes com PD crônica, dos quais 18 tinham AR e 18 não apresentavam doenças sistêmicas. A maioria dos pacientes com AR tinha uma duração da doença superior a 10 anos e recebeu tratamentos farmacológicos específicos. Os dados demográficos e os tratamentos foram comparados entre os grupos, destacando uma correlação significativa entre idade e inclusão aos diferentes grupos de tratamento. O tratamento periodontal não cirúrgico, realizado entre junho de 2012 e setembro de 2013, mostrou uma adesão satisfatória por parte dos pacientes, embora alguns tenham perdido o seguimento. Não foram relatados efeitos adversos significativos, no entanto um aumento temporário na sensibilidade dentária tenha sido observado em ambos os grupos.

Os resultados clínicos e microbiológicos mostraram melhorias significativas nos parâmetros periodontais aos 3 e 6 (Profundidade de sondagem em mm: Grupo AR-CP: Baseline: 2,75 [2,50; 3,33]; Aos 3 meses: 2,18 [1,94; 2,41]; Aos 6 meses: 2,21 [2,13; 2,39] ($p=0,001$ em relação à linha de base); Grupo CP: Baseline: 3,37 [2,95; 3,89]; Aos 3 meses: 2,50 [2,23; 2,98]; Aos 6 meses: 2,50 [2,19; 3,07] ($p<0,001$ em relação à linha de base; Nível de inserção Clínico (CAL) em mm: Grupo AR-CP: Linha de base: 4,11 [3,41; 5,50]; Aos 3 meses: 3,75 [2,82; 4,79]; Aos 6 meses: 3,33 [2,85; 4,20]; Grupo CP: Linha de base: 4,07 [3,54; 5,20]; Aos 3 meses: 3,93 [3,48; 5,15]; Aos 6 meses: 3,92 [3,50; 4,70] sem diferenças relevantes entre os grupos, exceto nos contagens bacterianas para *P. gingivalis* e *T. denticola*, que apresentaram uma maior redução nos pacientes com PC (*P. gingivalis* (log10): Linha de base: AR-CP: 6,63 [3,31; 7,31] CP: 5,74 [5,06; 6,26]; 3 meses: AR-CP: 5,36 [3,21; 6,60] CP: 4,19 [0,00; 5,39] 6 meses: AR-CP: 6,17 [4,61; 7,49] CP: 4,38 [0,00; 5,14]). Os níveis de interleucina-1 β (IL-1 β) e metaloproteinase-8 (MMP-8) estavam significativamente mais elevados nos pacientes com AR no início, mas não houve variação significativa ao longo do tempo, enquanto os níveis de IL-10 aumentaram significativamente apenas nos pacientes CP aos 6 meses (2.45 [0.00; 8.05]).

As medições de DAS28, CRP e ESR mostraram uma redução significativa ao longo do tempo, especialmente para CRP aos 3 meses. As análises de correlação destacaram associações significativas entre as mudanças no DAS28 e contagens de *P. gingivalis*, bem

como correlações negativas entre as mudanças no DAS28 e BOP e MMP-8 aos 6 meses (DAS28: baseline 4.40; aos 6 meses: 4.28). Além disso, modelos estatísticos demonstraram que as mudanças nas contagens de *P. gingivalis*, níveis de IL-1 β e escore de placa bacteriana superficial influenciam a resposta da atividade da doença de AR ao tratamento periodontal.

Estes resultados sugerem que o tratamento periodontal não cirúrgico melhora as condições periodontais em pacientes com PD crônica sem AR, e a erradicação de *P. gingivalis* em combinação com um elevado nível de higiene oral pode reduzir transitoriamente a atividade da doença reumatóide em pacientes com AR. O TPNC parece influenciar positivamente a progressão da AR através da modulação da resposta inflamatória e microbiológica.

Num estudo semelhante de Botero et al. (2021), o objectivo era de comparar os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico nos marcadores bioquímicos da AR e nos parâmetros periodontais em pacientes com e sem AR.

Foi realizado um estudo prospetivo antes e depois que envolveu 21 participantes sem AR e 29 com AR. Os parâmetros periodontais, a detecção de *P. gingivalis*, a CRP, o RF e os anticorpos anti-proteínas citrulinadas foram medidos no início e três meses após o tratamento periodontal não cirúrgico. As alterações foram avaliadas estatisticamente. O estudo examinou pacientes com e sem AR, sendo os requisitos para a admissão: ter pelo menos 18 anos de idade, ter sido diagnosticado com AR com uma pontuação DAS28-CRP de pelo menos 3,2 de acordo com o ACR, não ter alterado a medicação utilizada para a AR nos três meses anteriores e durante o acompanhamento, ter pelo menos 15 dentes, exceto os terceiros molares e ter uma perda do nível de inserção periodontal (PAL) em pelo menos 2 dentes não adjacentes. Foram excluídos os doentes com diabetes, VIH, doença hepática, radioterapia da cabeça e pescoço, gravidez, utilização de ciclosporina e tratamento periodontal ou antibióticos nos três meses anteriores. O tabagismo, a hipertensão e a utilização de medicação para a hiperlipidemia não foram critérios de exclusão. A terapêutica com AINEs, DMARDs não biológicos e biológicos e corticosteróides foi administrada a doentes com AR.

Após três meses de intervenção, ambos os grupos mostraram uma melhoria significativa nos parâmetros periodontais. Os participantes sem AR tinham uma PD mais grave do que os participantes com AR. Consequentemente, os participantes sem AR observaram uma maior redução no BOP, PAL e PD aos três meses do que os participantes com AR. No

entanto, a magnitude relativa da redução (percentagem) foi semelhante entre os grupos (-20%). No grupo sem AR, o número de locais com PAL 1-2 mm e PD inferior a 3 mm aumentou significativamente, enquanto o número de locais com PAL 3-5 mm e PD superior a 5 mm diminuiu. No grupo sem AR, havia mais locais com DP de pelo menos 4 mm do que no grupo com AR. Mas, em comparação com o grupo sem AR, a redução relativa (%) foi maior nos participantes com AR (42% vs. 20%). Aos três meses de pós-operatório, as contagens microbianas totais diminuíram em ambos os grupos. No entanto, as contagens e os resultados de *P. gingivalis* aumentaram em ambos os grupos, mas estas alterações não foram estatisticamente significativas. Os participantes que apresentaram *P. gingivalis* também foram positivos após o TPNC.

Nas mudanças bioquímicas aos três meses, nos pacientes com AR, os níveis de ACPA e RF diminuíram, enquanto os níveis de CRP aumentaram em ambos os grupos, com um aumento mais significativo no grupo com AR. A redução dos níveis de CRP era mais provável nos pacientes sem AR, enquanto a redução dos níveis de anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) e RF era mais provável nos pacientes com AR ($p=0,003$ e $p=0,001$, respectivamente).

A análise dos subgrupos dos pacientes com AR mostrou que os parâmetros periodontais nos pacientes em tratamento com DMARD (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença) melhoraram ligeiramente mais em comparação com os não biológicos, embora as diferenças não fossem estatisticamente significativas. Em conclusão, pode afirmar-se que, em doentes com e sem AR, a terapia periodontal não cirúrgica apresenta melhorias semelhantes nos parâmetros periodontais. Além disso, a terapia periodontal não cirúrgica pode melhorar os níveis séricos de anticorpos de proteínas anti-citrulinadas e factores reumatóides em doentes com AR.

Segundo os autores, é possível concluir que o tratamento periodontal não cirúrgico apresenta melhorias semelhantes nos parâmetros periodontais em pacientes com e sem AR. Além disso, a TPNC pode ajudar a reduzir os níveis séricos de ACPAs e RF em pacientes com AR.

No estudo transversal caso-controlo de Takeuchi-Hatanaka et al. do 2022, o objetivo era perceber se a idade e o tabagismo influenciam os parâmetros da AR e o grau de infeção com bactérias periodontais e foram examinados os seus coeficientes de correlação.

Foram recolhidas 142 amostras de 47 homens e 95 mulheres neste estudo, com uma média de idades de $64,9 \pm 15,1$ anos. Para todos os pacientes, os valores medianos de anticorpo anti-péptido citrulinado (ACPA), taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), CRP e RF eram significativamente superiores aos valores normais. Os valores dos anticorpos IgG séricos contra as bactérias periodontais foram medidos nos pacientes com polimialgia reumática (PMR) e AR. Os 38 membros do grupo PMR eram ACPA negativos e 82 membros do grupo AR eram ACPA positivos. Posteriormente, os níveis de anticorpos foram examinados de acordo com os requisitos de ACPA. Em 53 amostras, os níveis de ACPA eram inferiores a 4,5 U/mL, em 29 entre 4,5 e 100 U/mL e em 58 acima de 100 U/mL.

Os níveis de anticorpos dos pacientes com AR foram ainda examinados para determinar a atividade da doença. Em 81 amostras, o valor DAS28-CRP era superior a 2,3. Estas amostras foram subdivididas em três categorias: 2,3–2,7; 2,7–4,1; e pelo menos 4,1. Da mesma forma, os valores DAS28-ESR de 86 amostras eram superiores a 2,6 e foram subdivididos em três grupos: 2,6–3,2; 3,2–5,1; e pelo menos 5,1. Os pacientes com AR foram classificados nas suas respostas à terapia de acordo com os critérios de resposta EULAR (Aliança Europeia de Associações de Reumatologia) em boas, moderadas ou nenhuma resposta, bem como de acordo com a relação DAS, com boas respostas (menos de 0,75) e fracas (mais de 0,75).

A idade dos pacientes estava negativamente correlacionada com os níveis de ACPA e o DAS28, mas não com a infeção bacteriana periodontal. Não havia qualquer correlação entre o estado de fumador e os parâmetros da AR. Não havia diferenças significativas entre o tabagismo e as respostas terapêuticas entre os grupos subdivididos por doença (PMR ou AR), o grau de títulos de ACPA e a atividade da doença; além disso, não havia diferenças na história do fumo entre os grupos subdivididos por doença (PMR ou AR). No entanto, os pacientes que nunca tinham fumado tinham uma melhor resposta ao tratamento da AR.

Os erros padrões e as médias dos níveis dos anticorpos IgG séricos nos pacientes com PMR e AR não são significativamente diferentes. Os níveis de anticorpos IgG séricos contra Aa não variavam significativamente com base nos níveis de ACPA, mas os níveis de anticorpos IgG séricos contra *P. gingivalis* eram notavelmente mais altos no grupo que tinha níveis elevados de ACPA. Além disso, os grupos ACPA negativos de alto valor e os grupos ACPA positivos mostraram diferenças significativas nos títulos de IgG contra *P.*

gingivalis. Os níveis dos anticorpos IgG séricos nos grupos DAS28-ESR e DAS28-CRP não eram significativamente diferentes.

Não há diferenças significativas entre os níveis dos anticorpos IgG e as respostas terapêuticas definidas pelos critérios de resposta EULAR, conforme demonstrado pela relação entre o nível IgG sérico contra as bactérias periodontais e a resposta terapêutica. No entanto, a relação DAS de 0,75 calculada usando DAS28-ESR e DAS28-CRP mostra diferenças significativas entre os níveis dos anticorpos IgG e as respostas terapêuticas. Embora o título Aa não tenha mostrado uma associação significativa, o título *P. gingivalis* foi associado a uma resposta terapêutica com uma razão de probabilidades de 2,85 e um valor p de 0,0284.

Em conclusão, não foi encontrada uma correlação significativa entre o tabagismo e as características clínicas da AR; no entanto, verificou-se que a infecção por *P. gingivalis* na PD pode estar correlacionada com o aumento dos níveis de ACPA; e as infecções por *P. gingivalis* e Aa podem ter um impacto na resposta terapêutica na AR.

O estudo de Svärd et al. (2023) tem como objetivo de examinar os anticorpos contra *P. gingivalis* no soro e na saliva em dois estudos suecos sobre a AR, bem como a sua relação com a PD, os anticorpos contra as proteínas citrulinadas (ACPA) e a atividade da doença da AR. A base deste estudo é a análise de dados de duas coortes de doentes com AR na Suécia. O estudo SARA envolveu 196 doentes com AR e 101 controlos saudáveis. O estudo Karlskrona AR envolveu 132 doentes com AR com mais de 61 anos que foram submetidos a um exame dentário. Os anticorpos séricos de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA) e IgA da saliva contra a gengivina B específica de Arg (RgpB) de *P. gingivalis* foram medidos tanto em doentes com AR como em controlos.

No estudo SARA (anticorpos secretórios na AR), os níveis médios de anticorpos IgA anti-RgpB na saliva foram significativamente mais elevados em doentes com AR do que em controlos saudáveis. Uma análise de regressão logística binária, ajustada para a idade, sexo, tabagismo e ACPA IgG sérica, mostrou uma associação significativa entre os níveis de IgA anti-RgpB na saliva e a AR, com um risco acrescido de 1,3% por unidade acrescida de IgA anti-RgpB. Segundo os autores, não foram encontradas associações significativas entre os anticorpos anti-RgpB no soro e a AR em análises univariadas ou de regressão logística relativamente aos anticorpos anti-RgpB IgG ou aos anticorpos anti-RgpB IgA. Não foram observadas associações significativas entre os níveis de anticorpos anti-RgpB e o estado ACPA, quer no soro quer na saliva. No estudo SARA, foram encontradas

correlações significativas, mas fracas entre os anticorpos IgA anti-RgpB na saliva e os parâmetros de atividade da doença, como o DAS28ESR. No entanto, estas associações não foram significativas em análises de regressão logística binária ajustadas para a idade, sexo e tabagismo. Segundo os autores, a análise não revela associações significativas entre os níveis de anticorpos anti-RgpB (IgA ou IgG) e a PD. Embora as correlações entre os anticorpos IgA anti-RgpB e os parâmetros de atividade da doença fossem significativas em análises univariadas, não foi encontrada qualquer associação significativa em análises de regressão logística binária. Em conclusão, os níveis de anticorpos IgA anti-RgpB na saliva ou no soro não parecem estar significativamente associados à PD ou à atividade da doença na AR. No estudo Karlskrona AR, os anticorpos IgA anti-RgpB na saliva foram associados ao DAS28ESR e à contagem de articulações inchadas e sensíveis. Os anticorpos séricos IgG e IgA anti-RgpB foram associados à PCR. No estudo Karlskrona AR, 61% dos doentes com AR tinham PD e não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de anticorpos anti-RgpB entre os doentes com e sem PD, pelo que as análises de regressão logística binária não mostraram associações significativas entre os anticorpos anti-RgpB e a PD. Estes resultados indicam que não existe uma associação significativa entre os níveis de anticorpos anti-RgpB (tanto na saliva como no soro) e a presença de PD em doentes com AR.

Em conclusão, apesar das limitações, o estudo sugere que a infecção por bactérias patogénicas periodontais, como a *P. gingivalis* e a Aa, pode influenciar a resposta terapêutica à AR. No entanto, não foram encontradas associações significativas entre o tabagismo e as características clínicas da AR. A avaliação dos anticorpos anti-RgpB poderia ajudar os clínicos a prever a resistência ao tratamento da AR relacionada com estas infecções.

O estudo de Kobayashi et al. (2023) é uma revisão dos últimos 10 anos sobre "a PD e as bactérias periodontais como factores de risco para a AR". Desde 2013, foi publicado um total de 161 artigos para examinar a associação entre a PD e as bactérias periodontopatogénicas com a AR. Nestes artigos de investigação incluem 13 estudos de coorte e de caso-controlo, 63 estudos de patogénese clínica, 8 estudos de intervenção que avaliam o impacto da PD e das bactérias periodontopatogénicas na resposta ao tratamento medicamentoso da AR e 20 estudos de intervenção que avaliam o impacto do tratamento periodontal na AR. Entre 2013 e 2022, treze estudos de coorte clínicos e de caso-controlo investigaram a associação entre a PD e o risco de AR em pacientes de países como a

Finlândia, Alemanha, Indonésia, Irão, Coreia, Espanha, Suécia, Taiwan e Tailândia. Os tamanhos das coortes variaram de 44 a 797.470 indivíduos. Oito estudos indicaram uma correlação entre a PD e um risco acrescido de AR, enquanto quatro não encontraram uma associação significativa. Três revisões sistemáticas com meta-análise concluíram que a PD é um fator de risco para a AR, mostrando um risco 69% maior em pacientes com PD. Sessenta e três estudos clínicos, realizados entre 2013 e 2022, examinaram o papel da PD e das bactérias periodontopatogénicas na patogénese da AR. Destes, 30 estudos confirmaram uma associação significativa entre PD e AR, correlacionada com níveis aumentados de ACPA mediados por PPAD ou inflamação periodontal, e formação de armadilha extracelular de neutrófilos. Foram observadas alterações pós-traducionais das proteínas, como a carbamilação de proteínas e a formação de aductos de malondialdeído-acetaldeído, na gengiva inflamada. Uma associação significativa entre as duas doenças foi atribuída ao aumento dos níveis de mediadores inflamatórios e autoanticorpos.

Trinta e oito estudos confirmaram a associação entre a infeção por *P. gingivalis* e as medidas clínicas da AR, detectando DNA de *P. gingivalis* no soro e no líquido sinovial, e níveis elevados de ACPA mediados por PPAD e proteína Rgp. Outras bactérias periodontopáticas, como *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *F. nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea*, *Tannerella forsythia* e outras, foram implicadas na AR, mas a maioria dos estudos apenas descreveu respostas de anticorpos sem explicar os mecanismos causais. Quatro revisões sistemáticas confirmaram a infeção por *P. gingivalis* como um fator de risco para a AR, sugerindo que a resposta de anticorpos contra *P. gingivalis* e o tratamento periodontal antimicrobiano poderiam prevenir a AR. Nesta revisão, 20 estudos examinaram o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico na AR, com pacientes de 10 a 60 anos e acompanhamento de 1 a 12 meses. O tratamento incluiu diferentes combinações de OHI e SRP, com a adição de antimicrobianos (amoxicilina, AMX), CHX (clorexidina), EO (óleo essencial). Os resultados clínicos da AR, medidos com DAS28 ou CDAI, mostraram reduções significativas em 9 estudos e tendências decrescentes em 6 outros. As medidas bioquímicas, como a PCR e a VHS (velocidade de hemossedimentação), também mostraram reduções significativas ou tendências positivas em vários estudos. Cinco revisões sistemáticas desde 2013 confirmaram que o tratamento periodontal não cirúrgico pode melhorar as condições reumatológicas em pacientes com AR e PD, mostrando reduções significativas na ESR e tendências positivas no DAS28. (Tabela 3)

Tabela 3. Resumo dos resultados dos 11 estudos selecionados para a análise

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Mikuls et al., 2014)	Estudo transversal caso-controlo	617 participantes, dos quais 287 eram afetados por AR e 330 indivíduos foram considerados como grupo de controlo	AR e PD	Exame periodontal estandardizado	<p>PD: Mais comum em pacientes com AR (35% vs 26%).</p> <p><i>P. gingivalis</i>: Mais presente em pacientes com PD.</p> <p>Autoanticorpos: Níveis mais altos de RF e anti-CCP-2 em pacientes com AR e PD.</p> <p>Relações: Anticorpos anti- <i>P. gingivalis</i> correlacionam-se com anti-CCP-2, RF e hsCRP.</p> <p>Fatores de Risco: Tabagismo e presença de <i>P. g.</i> aumentam a expressão de ACPA.</p>
Koziel et al., (2014)	Revisão de estudos	Pacientes com AR e PD	PD	Papel da PPAD produzida por <i>P. gingivalis</i> na citrulinização de proteínas e seu impacto no desenvolvimento de PD e AR	<p>PPAD: Produzida por <i>P. gingivalis</i> pode ligar a PD e AR.</p> <p>Infecção por <i>P. gingivalis</i>: Pode preceder e contribuir para o desenvolvimento da AR.</p> <p>Citrulinização: PPAD cria novos epítomos que desencadeiam respostas autoimunes.</p> <p>Impacto Clínico: PD e AR causam perda significativa de funcionalidade e morbidade.</p> <p>Potencial Terapêutico: PPAD é um alvo promissor para novos tratamentos.</p>

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Lee et al., (2015)	Estudo transversal caso-controlo	333 pacientes, 248 com AR e 85 se AR que foram avaliados através de exames reumatológicos e periodontais.	AR e PD	Exames reumatológicos e periodontais	<p>Pior Saúde Periodontal: Pacientes com AR têm índices periodontais (PI, GI, PPD, BOP, CAL) mais elevados e mais PD.</p> <p>Anticorpos: Pacientes com AR têm níveis séricos mais altos de anticorpos contra <i>P. gingivalis</i> e ENO1.</p> <p>Correlação: Anticorpos anti-<i>P. gingivalis</i> e anti-ENO1 correlacionados com índices periodontais (GI, PPD, BOP, CAL) e características clínicas da AR (DAS28, ESR, anti-CCP).</p> <p>Especificidade Imune: Respostas imunes específicas podem mediar AR e PD</p>

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Kim et al., (2018)	Estudo transversal caso-controle	Examinar as relações entre as duas doenças e identificar os seus efeitos clínicos, com enfoque nos agentes patogênicos periodontais em adultos coreanos. Globalmente, o estudo envolveu 260 pacientes com AR e 86 controles.	AR com alto risco de PD moderada a grave	Comparação dos índices periodontais e análise dos patógenos periodontais entre pacientes com AR e controles.	Doença AR: RF positivo em 67,4%, anti-CCP positivo em 67,5%, erosão óssea em 70%. PD: Índices mais altos e mais severa em pacientes com AR (64,2% vs 34,9%). Correlação: Índices periodontais relacionados com DAS28, duração da doença, ESR, anti-CCP, e anti- <i>P. gingivalis</i> . <i>P. gingivalis</i> relacionada com níveis de anticorpos anti- <i>P. gingivalis</i> no soro.
De Molon et al., (2019)	Revisão de estudos	Efeitos do tratamento da AR na PD e o inverso	AR e PD	AR: AINEs (ibuprofeno, aspirina); GC; DMARDs (metotrexato, inibidores do TNF- α) PD: TPNC	AINEs e GC: < dor e inflamação, mas podem causar imunossupressão e piorar a SO. DMARDs: Melhoram saúde periodontal e aliviam sintomas da AR. TPNC: Reduz marcadores inflamatórios locais (MMP-8, PGE2, IL-6, t-PA). Diminui escores DAS28 e ESR, mas não melhora biomarcadores sistêmicos da AR (ESR, CRP, RF). bDMARDs: Eficazes para prevenção ou tratamento da PD em pacientes com AR (alivia sintomas e antinflamação)

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Kriauciunas et al., (2019)	Revisão sistemática	<p>A investigação foi efectuada utilizando a população humana como sujeito.</p> <p>Os pacientes eram adultos.</p> <p>Foi estudada qualquer relação entre a AR e a PD através de enzimas libertadas pela bactéria <i>P. gingivalis</i> PPAD.</p> <p>Os dados dos artigos foram seleccionados com base no facto de provarem ou negarem a dependência da ocorrência mais frequente de AR como doença autoimune da atividade PPAD das enzimas libertadas pela <i>P. gingivalis</i></p>	AR e PD	<p>Avaliar como a bactéria <i>P. gingivalis</i> , especialmente através das enzimas PPAD, contribui para a patogênese da AR.</p>	<p>PPAD: As enzimas PPAD de <i>P. gingivalis</i> são cruciais na AR.</p> <p>Ligação: A <i>P. gingivalis</i> influencia a origem da AR; muitos doentes têm ambas as doenças.</p> <p>Tratamento: A remoção de focos periodontais melhora ou cura a AR.</p> <p>Inflamação: O PPAD altera os aminoácidos e o sistema imunitário, gerando anticorpos contra auto-antígenos.</p> <p>Presença de DNA: O DNA do <i>P. gingivalis</i> foi encontrado no soro e no líquido sinovial, confirmando o seu papel na AR.</p>

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Cosgarea et al., (2019)	Ensaio Clínico	O estudo envolveu 36 pacientes com PD crônica, dos quais 18 tinham AR e 18 não apresentavam doenças sistêmicas.	PC e AR moderada a grave (AR-PC)/ PC sem AR	Terapia periodontal não cirúrgica (TPNC)	A terapia periodontal não cirúrgica melhorou significativamente os parâmetros periodontais em pacientes com PD crônica. Em pacientes com AR, houve uma associação entre a redução da atividade da doença e a erradicação da bactéria <i>P. gingivalis</i> , juntamente com boa higiene oral.
Boteroet al., (2021)	Estudo prospectivo antes e depois	21 participantes sem AR e 29 com AR.	AR e PD	AINEs, DMARDs biológicos, corticosteróides para AR; terapia periodontal não cirúrgica para PD	<p>PD: Melhorias dos parâmetros periodontais em ambos os grupos, > redução em pacientes sem AR (15% vs 20%);</p> <p>AR: Redução de ACPA e RF, aumento de CRP em ambos os grupos, maior aumento de CRP em pacientes com AR, maior redução de CRP em pacientes sem AR;</p> <p>Melhora ligeiramente maior nos parâmetros periodontais com bDMARDs;</p> <p>A TPNC melhora parâmetros periodontais em pacientes com e sem AR e pode melhorar níveis séricos de ACPA e RF em pacientes com AR</p>

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Takeuchi et al., (2022)	Estudo transversal caso-controle	Foram recolhidas 142 amostras de 47 homens e 95 mulheres	AR e PMR	<p>Análise dos níveis de ACPA e títulos de anticorpos séricos contra <i>P. gingivalis</i> e Aa em pacientes com AR e PMR; Avaliação da correlação entre a infecção por <i>P. gingivalis</i> e AR ACPA-positiva;</p> <p>Análise da gravidade da PD e sua correlação com a atividade da AR e títulos de anticorpos séricos contra bactérias periodontais;</p> <p>Uso de csDMARDs (metotrexato ou tacrolimus, com ou sem prednisona).</p>	<p>Níveis de anticorpos contra <i>P. gingivalis</i> eram mais elevados em pacientes positivos para ACPA e em pacientes com AR comparados com PMR.</p> <p>A gravidade da PD correlacionou-se significativamente com a atividade da AR.</p> <p>Não houve associação significativa entre os títulos de anticorpos IgG contra bactérias periodontais e a atividade da AR.</p> <p>A infecção por <i>P. gingivalis</i> pode estar associada a uma resposta terapêutica fraca na AR, com um odds ratio de 2,85.</p>

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Svärd et al., (2023)	Estudos de coorte	<p>O estudo SARA inclui 196 pacientes com AR e 101 controlos saudáveis. O estudo Karlskrona AR inclui 132 pacientes com AR com idade ≥ 61 anos que foram submetidos a um exame dentário.</p>	AR e PD	<p>SARA: Medir anticorpos IgG e IgA no soro e IgA na saliva contra RgpB de <i>P. gingivalis</i>. Analisar a associação dos níveis de IgA anti-RgpB na saliva com AR Karlskrona: Avaliar anticorpos IgG e IgA no soro e IgA na saliva contra RgpB de <i>P. gingivalis</i>. Estudar a relação entre PD e níveis de anticorpos anti-RgpB.</p>	<p>O nível de IgA anti-RgpB foi mais elevado entre os doentes com AR do que entre os controlos saudáveis (análise ajustada por: idade, sexo, tabagismo e IgG ACPA). Os anticorpos IgA anti-RgpB na saliva foram associados à atividade da doença da AR na análise multivariada. Os anticorpos anti-RgpB não foram associados à PD ou à IgG ACPA no soro.</p>

Autor	Estudo	Amostra	Diagnostico	Intervenção	Resultados
Kobayashi et al., (2023)	Revisão sistemática	Revisou 161 artigos publicados entre 2013 e 2022 sobre a associação entre PD e AR.	AR e PD	Revisar e analisar a literatura dos últimos 10 anos para investigar a associação entre PD, bactérias periodontopatogênicas e AR	<p>Estudos de Coorte e Caso-Controle: 8 do 13 estudos indicaram que a PD aumenta o risco de AR em 69%.</p> <p>Estudos Clínicos de Patogênese: 38 dos sessenta e três estudos mostraram que a infecção por <i>P. gingivalis</i> está associada a medidas clínicas de AR e níveis elevados de ACPA.</p> <p>Estudos de Intervenção sobre Tratamento Medicamentoso: A gravidade da PD influencia a eficácia dos tratamentos com bDMARDs, com melhor resposta em pacientes com PD leve.</p> <p>Estudos de Intervenção sobre Tratamento Periodontal: TPNC melhorou as condições reumatológicas em pacientes com AR, com reduções significativas na ESR e melhorias no DAS28.</p>

Legenda: AR (Artrite reumatóide); bDMARDs (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos); csDMARDs (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais); GC (Glucocorticoides); IgG (Imunoglobulina G); PD (Periodontite); PMR (Polimialgia reumática); PPAD (Enzima peptidil-arginina deiminase); *P. gingivalis* (*Porphyromonas gingivalis*); SO (saúde oral); TNPC (Terapia periodontal não cirúrgica).

2.8. Discussão

A complexa relação AR e PD foi examinada dá os estudos de Molon et al. (2019), Mikuls et al. (2014) e Takeuchi et al. (2022). Estes estudos fornecem uma primeira panorâmica das interações entre estas duas condições e como o tratamento de uma pode influenciar a outra.

Começando pelo estudo de Molon et al. (2019), emerge uma forte associação terapêutica entre AR e PD, suportada por dados epidemiológicos do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), que mostram uma prevalência de PD quatro vezes superior em pacientes com AR. Estudos anteriores confirmam que pacientes com AR ativa têm uma prevalência significativamente maior de PD em comparação com aqueles não afetados por AR, e vice-versa, a prevalência de AR é mais alta em pacientes com PD do que em indivíduos com gengivas saudáveis.

Este estudo demonstra que o tratamento da PD melhora os parâmetros clínicos da AR e vice-versa, sugerindo que AR e PD estão interligadas através de influências biológicas recíprocas. Os tratamentos para AR, incluindo anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), glucocorticóides e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), mostram efeitos positivos na redução dos marcadores bioquímicos da PD. Em particular, os inibidores do TNF- α utilizados no tratamento da AR demonstraram uma significativa redução dos índices periodontais e dos níveis de TNF- α no fluido gengival dos pacientes com ambas as condições.

O segundo estudo de Mikuls et al. (2014), consolida ainda mais esta associação, confirmando que pacientes com AR, especialmente aqueles com AR seropositiva, têm uma maior frequência de PD. Esta relação persiste independentemente do tabagismo, um conhecido fator de confusão. Curiosamente, a colonização subgengival de *P. gingivalis* não mostrou uma correlação significativa com a AR, apesar dos níveis mais elevados de bactérias subgengivais e respostas anticorvais observados em pacientes com PD. Em contraste, foi observado um aumento significativo dos anticorpos contra *Fusobacterium nucleatum* em pacientes com AR, sugerindo um possível envolvimento deste patogénico no processo patológico da PD em pacientes com AR.

A presença de PD está associada a uma maior atividade da doença AR, evidenciada por níveis mais elevados de RF e anticorpos anti-CCP-2, que estão correlacionados com piores resultados a longo prazo na AR. A PD está também associada a um aumento do

dano articular, refletido em escores radiográficos mais elevados. Os resultados sugerem que PD e tabagismo podem interagir para influenciar a resposta autoanticorpal em pacientes com AR, com níveis elevados de anticorpos IgG contra *P. gingivalis* mostrando uma maior expressão de autoanticorpos citrulinados (ACPA).

Finalmente, o estudo recente de Takeuchi et al. (2022) explora ainda mais a relação entre AR, infecções periodontais e respostas autoanticorpos. Pacientes com AR e PMR foram comparados com base nos níveis de ACPA no que diz respeito aos níveis de anticorpos séricos contra as bactérias periodontais ligadas à citrulinização. Os níveis de anticorpos contra *P. gingivalis* eram notavelmente elevados em pacientes positivos para ACPA. Embora não houvesse uma diferença estatisticamente significativa, os níveis médios contra *P. gingivalis* eram mais altos em pacientes com AR comparados aos com PMR. Foi sugerido que os indivíduos ACPA-positivos poderiam ser candidatos a intervenções preventivas para a AR.

O estudo revelou também que a gravidade da PD está significativamente correlacionada com a atividade da AR e que os níveis de anticorpos séricos contra as bactérias periodontais estão correlacionados com a gravidade da PD. No entanto, não foi encontrada uma associação significativa entre os níveis de anticorpos IgG contra as bactérias periodontais e a atividade da AR. O tabagismo, um conhecido fator de risco para AR, não mostrou uma correlação evidente com os parâmetros clínicos do estudo. A infecção por bactérias patogênicas periodontais pode dificultar a resposta terapêutica da AR, sugerindo uma potencial utilidade clínica em envolver periodontologistas para exames mais aprofundados.

Estes três estudos destacam a interdependência entre AR e PD, sugerindo que uma abordagem terapêutica integrada pode melhorar os resultados clínicos. A PD pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da AR, mas a própria AR pode influenciar o desenvolvimento da PD, sublinhando uma relação bidirecional que merece atenção contínua na investigação e na prática clínica.

Outros estudos que exploram a relação entre AR e infecções periodontais e que identificam uma associação entre anticorpos específicos e a atividade da AR são o estudo de Svärd et al. (2023) o estudo de Lee et al. (2015); o primeiro, foca nos níveis de anticorpos IgA anti-RgpB na saliva e sua correlação com a atividade da AR e PD; e o segundo examina os níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* e anti-ENO1, e sua relação com a gravidade da PD e a atividade da AR.

O estudo de Svärd et al. (2023) analisou os anticorpos IgA anti-RgpB na saliva de pacientes com AR e controlos saudáveis, bem como em pacientes com AR com e sem PD. Os principais resultados indicam que os pacientes com AR apresentam níveis significativamente mais altos de anticorpos IgA anti-RgpB na saliva em comparação com os controlos saudáveis. Estes níveis estão associados à atividade da doença nos pacientes com AR. Neste estudo não foram observadas diferenças nos níveis séricos de anticorpos anti-RgpB entre pacientes com AR e controlos saudáveis, nem uma associação clara com a PD. Além disso, os anticorpos anti-RgpB não mostram correlação com a presença ou níveis de anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado (ACPA).

Estes resultados sugerem que a produção local de anticorpos IgA anti-RgpB nas glândulas salivares pode desempenhar um papel significativo na patogénese da AR. Eventos inflamatórios nos compartimentos mucosais, como a cavidade oral, podem influenciar o desenvolvimento da AR. Este estudo no final destaca a produção local de anticorpos IgA anti-RgpB na saliva e sua associação com a atividade da AR, sem uma conexão clara com a PD.

Em contraste, o estudo de Lee et al. (2015) concluiu que a PD é mais comum em pacientes com AR moderada a grave em comparação com os controlos não afetados por AR. Os pacientes com AR apresentaram uma resposta de anticorpos significativamente elevada contra *P. gingivalis* e ENO1, especialmente em pacientes com PD moderada. Os níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* foram associados à destruição periodontal (PPD e CAL) e aos índices de inflamação gengival (GI e BOP) em pacientes com AR, mas não à atividade da doença reumatoide.

Por outro lado, os níveis de anticorpos anti-ENO1 mostraram uma relação significativa com a atividade da doença reumatoide (DAS28, ESR e anti-CCP) e com a gravidade da PD. Isto sugere que os anticorpos anti-ENO1 podem ajudar a perpetuar a inflamação sinovial na AR, estimulando a produção de mediadores pró-inflamatórios. O estudo mostrou uma correlação entre AR e PD, porque os níveis de anticorpos anti-*P. gingivalis* estavam relacionados com a gravidade da PD em pacientes com AR, enquanto os anticorpos anti-ENO1 estavam relacionados tanto com a atividade da AR quanto com a gravidade da PD, sugerindo que a resposta imune contra estes patogénicos pode influenciar tanto a inflamação periodontal quanto a sinovial.

Um estudo de Kim et al. (2018) investigou a relação entre AR e PD, excluindo pacientes com menos de 15 dentes. Os pacientes com AR apresentaram índices periodontais

significativamente mais altos, exceto o PI, que não teve correlação significativa com a atividade da AR. O Índice de Sangramento Gengival (GI) e o Índice de Sondagem (BOP) foram mais altos no grupo com AR, correlacionando-se com a atividade e duração da doença, níveis elevados de anticorpos anti-CCP e ESR no soro, indicando inflamação sistêmica. Pacientes com AR também apresentaram maior Profundidade de Sondagem (PPD) e CAL, indicando maior destruição periodontal.

Níveis elevados de anticorpos anti-*P.gingivalis* correlacionaram-se positivamente com PPD, BOP, CAL e gravidade da PD em pacientes com AR, sugerindo que esses anticorpos podem indicar risco para desenvolvimento de PD. O tratamento da PD é recomendado para pacientes com AR e altos níveis de anticorpos anti- *P. gingivalis* para prevenir progressão da doença e dano tecidual.

A este respeito, os estudos de Botero, et al. no 2021 e Cosgarea et al no 2019 reconhecem o potencial benefício do tratamento periodontal em pacientes com AR, mas diferem nas suas abordagens metodológicas e conclusões específicas, indicando a complexidade da interação entre a AR e a PD:

O estudo de Botero et al. (2021) comparou os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) em pacientes com e sem AR. Após três meses de intervenção, ambos os grupos apresentaram melhorias nos parâmetros periodontais e uma redução nos autoanticorpos ACPA e RF. Contudo, foi observado um aumento na CRP nos participantes com AR. É importante interpretar estes resultados com cautela. Embora os parâmetros periodontais tenham melhorado significativamente em ambos os grupos, a melhoria foi mais evidente nos participantes sem AR. O uso de medicamentos DMARD nos pacientes com AR pode ter ajudado a reduzir a gravidade da PD. Nos pacientes com AR, observou-se uma redução nos ACPA e RF, sugerindo que a redução da inflamação periodontal pode ter efeitos benéficos nos marcadores bioquímicos. No entanto, a CRP, um indicador não específico de inflamação, aumentou após a TPNC. Isso pode ser explicado pelo fato de uma única sessão de raspagem e alisamento radicular não ser suficiente para suprimir eficazmente *P. gingivalis* em casos de PD grave. Apesar disso, as melhorias clínicas observadas indicam que a TPNC pode ser benéfica tanto para a saúde periodontal quanto para os marcadores bioquímicos em pacientes com AR.

Por outro lado, no estudo de Cosgarea et al no 2019, o TPNC foi comparado entre pacientes com AR e PD crônica (AR-CP) e pacientes com apenas PD crônica (CP). A variável primária foi a diminuição da CRP no grupo AR-CP aos 3 meses, considerando a

CRP como um indicador de atividade inflamatória sistêmica. Houve reduções estatisticamente significativas da CRP aos 3 meses, mas apenas tendências à redução aos 6 meses e nos valores do *Disease Activity Score* (DAS28) aos 3 e 6 meses. Embora a maioria dos estudos relatasse uma diminuição no DAS28 em pacientes com AR após tratamento periodontal, nenhum efeito foi observado no RF. A prevalência de PD moderada a grave foi alta nos pacientes AR-CP. Foram observadas melhorias nos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, sangramento à sondagem) aos 3 e 6 meses em ambos os grupos de tratamento. Apesar das limitações do estudo, os resultados sugerem que o TPNC é tão eficaz nos pacientes AR-CP quanto nos pacientes CP. No entanto, a persistência de alguns patógenos periodontais nos pacientes AR-CP pode contribuir para a manutenção da inflamação, indicando a necessidade de mais investigações sobre a relação entre PD e AR.

Os estudos de Botero et al. (2021) e Cosgarea et al. (2019) sugerem que o TPNC pode trazer benefícios significativos para pacientes com AR, melhorando tanto os parâmetros periodontais quanto os marcadores bioquímicos da doença. Contudo, a persistência de patógenos periodontais e o aumento da CRP em alguns casos indicam que mais pesquisas são necessárias para entender completamente a relação entre estas duas condições e otimizar as estratégias de tratamento.

Outros dois estudos (Kriauciunas et al. de 2019 e de Koziel et al. de 2014) sugerem que o tratamento eficaz da PD pode ter um impacto positivo nos sintomas e na gestão da AR, melhorando a resposta à terapia imunossupressora. Ambos os estudos reconhecem a importância da *P. gingivalis*, em particular da sua enzima PPAD, no processo patogênico tanto da PD como da AR.

Mais concretamente, Albertas Kriauciunas et al. no 2019 demonstraram uma relação significativa entre *P. gingivalis* e a AR. Estas pesquisas demonstraram que os pacientes com AR apresentam uma atividade enzimática mais elevada em relação às PPAD, uma enzima produzida por *P. gingivalis* que participa na citrulinização das proteínas, um processo considerado fundamental para as respostas autoimunes que derivam da AR. Como os estudos de Molon et al. (2019) e Mikuls et al. (2014) estas pesquisas também demonstraram que os pacientes com AR têm uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de PD, enquanto aqueles que apresentam níveis mais elevados de anticorpos dirigidos contra *P. gingivalis*. Estas concentrações de anticorpos foram encontradas também no líquido sinovial dos pacientes com AR, sugerindo uma relação

direta entre a presença de bactérias e a inflamação articular. Foi também observado que os pacientes com AR e PD têm mais atividade articular e têm maior probabilidade de necessitar de tratamentos farmacológicos mais agressivos, como o metotrexato. Tratando a PD, os sintomas da AR podem ser reduzidos e a resposta à terapia imunossupressora pode melhorar. Estes dados mostram a importância de considerar o estado de saúde periodontal dos pacientes com AR e vice-versa. A gestão adequada das doenças periodontais pode ser um aspecto adicional do tratamento da AR e tem o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a inflamação associada à doença articular.

Também o estudo Koziel et al. do 2014 destaca como *P. gingivalis* é um patógeno chave na PD. *P. gingivalis* é especialmente virulento devido à produção de lipopolissacarídeos, fímbrias, hemaglutininas e principalmente proteases de cisteína extracelulares chamadas gingipainas, que manipulam o sistema imunológico do hospedeiro. A citrulinização patológica de proteínas nos tecidos periodontais, em um contexto de inflamação crônica, pode quebrar a tolerância imunológica e desencadear autoimunidade em indivíduos predispostos. Assim, o PPAD emerge como um potencial alvo terapêutico para o tratamento da PD e AR.

Como os estudos de Botero et al. (2021) e Cosgarea et al. (2019), os estudos de Kriauciunas et al. (2019) e Koziel et al. (2014) mostram como a gestão adequada das doenças periodontais pode ter um impacto significativo no tratamento da AR, sugerindo que a saúde periodontal deve ser um componente integral na gestão de pacientes com AR.

Por fim, o estudo de Kobayashi et al. (2023) também revelou uma quantidade significativa de evidências que sugerem uma ligação entre doenças periodontais e a manifestação e progressão da AR. Como afirmam os estudos de Botero et al. (2021), Cosgarea et al. (2019), Kriauciunas et al. (2019), Koziel et al. (2014), o estudo de Kobayashi et al. (2023) confirmou que a presença de PD está correlacionada com um risco 69% maior de desenvolver AR e que o tratamento da PD pode melhorar os sintomas reumatológicos, sugerindo uma ligação significativa entre a saúde periodontal e a gestão da AR. Especificamente, bactérias como *P. gingivalis* foram identificadas como desempenhando um papel potencial através da presença de seu DNA em fluidos corporais de pacientes com AR. Além disso, os estudos investigaram o impacto do tratamento periodontal não cirúrgico na gestão da AR e podemos afirmar que o controle da inflamação periodontal pode melhorar os sintomas reumatológicos, indicando reduções

em índices clínicos como DAS28 e melhorias em marcadores bioquímicos de inflamação. Estas observações complementares confirmam como a saúde periodontal é importante e como é importante começar a prevenir e a tratar a PD precocemente em doentes com AR.

Os estudos revistos fornecem uma base sólida para a compreensão da interação entre AR e PD, destacando a importância de considerar a saúde periodontal como parte integrante do controlo da AR. Essa abordagem integral pode oferecer novas perspectivas para o tratamento e a prevenção de complicações associadas a essas doenças crónicas.

3. CONCLUSÃO

O objetivo com esta revisão integrativa é compreender os factores relacionados com a PD e a AR e as formas como os tratamentos podem melhorar ambas as condições.

Segundo a literatura, os estudos analisados mostram uma forte associação entre a AR e a PD, sugerindo uma relação bidirecional influenciada por factores biológicos recíprocos. A prevalência da PD em pacientes com AR é significativamente mais elevada do que em indivíduos saudáveis e vice-versa. O tratamento da PD parece melhorar os parâmetros clínicos da AR e o tratamento da AR reduz os marcadores bioquímicos da PD.

Vários estudos mostram que os doentes com AR, especialmente aqueles com AR seropositiva, têm uma maior frequência de PD. Esta associação persiste independentemente do tabagismo e da colonização subgingival de bactérias específicas, como a *P. gingivalis*. Os níveis de anticorpos específicos contra *P. gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* são frequentemente elevados em doentes com AR, sugerindo um papel destes agentes patogénicos na patogénese da doença.

Além disso, os tratamentos para a AR, incluindo DMARDs e inibidores do TNF- α , mostram uma redução significativa dos marcadores de PD. No entanto, a relação causal entre a AR e a PD permanece inconclusiva, com alguns estudos a indicarem que a PD pode ser um fator de risco para a AR, em vez outros sugerem que a AR pode influenciar o desenvolvimento da PD.

Os estudos também apontam que o tratamento não cirúrgico da PD pode melhorar a saúde periodontal e reduzir os marcadores inflamatórios sistémicos em pacientes com AR. Apesar das limitações metodológicas, como a variabilidade das amostras e dos desenhos dos estudos, os resultados sugerem que a gestão integrada das condições periodontais e reumatológicas pode levar a melhores resultados clínicos para os pacientes.

Em conclusão, a relação entre a AR e a PD é complexa e multifatorial, exigindo mais investigação para elucidar os mecanismos subjacentes e desenvolver abordagens de tratamento ideais. A integração dos cuidados periodontais no tratamento de pacientes com AR pode ser um passo importante para melhorar a sua qualidade de vida e reduzir a inflamação associada a ambas as condições.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulkareem, A. A., Al-Taweel, F. B., Al-Sharqi, A. J. B., Gul, S. S., Sha, A., & Chapple, I. L. C. (2023). Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *Journal of Oral Microbiology*, 15(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2197779>
- Araújo, V. M. A., Melo, I. M., & Lima, V. (2015). Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2015/259074>
- Botero, J. E., Posada-López, A., Mejía-Vallejo, J., Pineda-Tamayo, R. A., & Bedoya-Giraldo, E. (2021). Effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective before and after study. *Colombia Medica*, 52(3), e2095051. <https://doi.org/10.25100/cm.v52i3.5051>
- Camelo-Castillo, A. J., Mira, A., Pico, A., Nibali, L., Henderson, B., Donos, N., & Tomàs, I. (2015). Subgingival microbiota in health compared to periodontitis and the influence of smoking. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00119>
- Carter, C. J., France, J., Crean, S., & Singhrao, S. K. (2017). The *Porphyromonas gingivalis*/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00408>
- Ceccarelli, F., Saccucci, M., Di Carlo, G., Lucchetti, R., Pilloni, A., Pranno, N., Luzzi, V., Valesini, G., & Polimeni, A. (2019). Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: The Same Inflammatory Mediators? *Mediators of Inflammation*, 2019, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/6034546>
- Chaurasia, N., Singh, A., Singh, I., Singh, T., & Tiwari, T. (2020). Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(5), 2219. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_307_20
- Clais, S., Boulet, G., Kerstens, M., Horemans, T., Teughels, W., Quirynen, M., Lanckacker, E., De Meester, I., Lambeir, A.-M., Delputte, P., Maes, L., & Cos, P. (2014). Importance of biofilm formation and dipeptidyl peptidase IV for the pathogenicity of clinical *Porphyromonas gingivalis* isolates. *Pathogens and Disease*, 70(3), 408–413. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12156>
- Cojocar, M., Cojocar, I. M., Silosi, I., Vrabie, C. D., & Tanasescu, R. (2010). Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica*, 5(4), 286–291.
- Cosgarea, R., Tristiu, R., Dumitru, R. B., Arweiler, N. B., Rednic, S., Sirbu, C. I., Lascu, L., Sculean, A., & Eick, S. (2019). Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations*, 23(1), 141–151. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2420-3>
- da Mota, L. M. H., Laurindo, I. M. M., & dos Santos Neto, L. L. (2010). Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(3), 235–248.
- Darveau, R. P., Hajishengallis, G., & Curtis, M. A. (2012). *Porphyromonas gingivalis* as a Potential Community Activist for Disease. *Journal of Dental Research*, 91(9), 816–820. <https://doi.org/10.1177/0022034512453589>
- de Molon, R. S., Rossa Jr, C., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4541. <https://doi.org/10.3390/ijms20184541>

- Dioguardi, M., Crincoli, V., Laino, L., Alovise, M., Sovereto, D., Mastrangelo, F., Lo Russo, L., & Lo Muzio, L. (2020). The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 495. <https://doi.org/10.3390/jcm9020495>
- Gaudilliere, D. K., Culos, A., Djebali, K., Tsai, A. S., Ganio, E. A., Choi, W. M., Han, X., Maghaireh, A., Choisy, B., Baca, Q., Einhaus, J. F., Hedou, J. J., Bertrand, B., Ando, K., Fallahzadeh, R., Ghaemi, M. S., Okada, R., Stanley, N., Tanada, A., ... Gaudilliere, B. (2019). Systemic Immunologic Consequences of Chronic Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 98(9), 985–993. <https://doi.org/10.1177/0022034519857714>
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- Hashimoto, H., Hashimoto, S., & Shimazaki, Y. (2022). Functional Impairment and Periodontitis in Rheumatoid Arthritis. *International Dental Journal*, 72(5), 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.01.002>
- Kaur, S., Bright, R., Proudman, S. M., & Bartold, P. M. (2014). Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.009>
- Kim, J.-H., Choi, I. A., Lee, J. Y., Kim, K.-H., Kim, S., Koo, K.-T., Kim, T.-I., Seol, Y.-J., Ku, Y., Rhyu, I.-C., Song, Y. W., & Lee, Y.-M. (2018). Periodontal pathogens and the association between periodontitis and rheumatoid arthritis in Korean adults. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 48(6), 347. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.6.347>
- Kobayashi, T., & Bartold, P. M. (2023). Periodontitis and periodontopathic bacteria as risk factors for rheumatoid arthritis: A review of the last 10 years. *Japanese Dental Science Review*, 59, 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.002>
- Kobayashi, T., Ito, S., Kobayashi, D., Shimada, A., Narita, I., Murasawa, A., Nakazono, K., & Yoshie, H. (2016). Serum Immunoglobulin G Levels to *Porphyromonas gingivalis* Peptidylarginine Deiminase Affect Clinical Response to Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug in Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*, 11(4), e0154182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154182>
- Koziel, J., Mydel, P., & Potempa, J. (2014). The Link Between Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: An Updated Review. *Current Rheumatology Reports*, 16(3), 408. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0408-9>
- Kriauciunas, A., Gleiznys, A., Gleiznys, D., & Janužis, G. (2019). The Influence of *Porphyromonas Gingivalis* Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.4775>
- Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- Lassere, M. N., Rappo, J., Portek, I. J., Sturgess, A., & Edmonds, J. P. (2013). How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Internal Medicine Journal*, 43(1), 66–72. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02727.x>

- Laugisch, O., Wong, A., Sroka, A., Kantyka, T., Koziel, J., Neuhaus, K., Sculean, A., Venables, P. J., Potempa, J., Möller, B., & Eick, S. (2016). Citrullination in the periodontium—a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations*, 20(4), 675–683. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1556-7>
- Lee, J. Y., Choi, I. A., Kim, J.-H., Kim, K.-H., Lee, E. Y., Lee, E. B., Lee, Y.-M., & Song, Y. W. (2015). Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1), 190. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0647-6>
- Liao, K. P., Alfredsson, L., & Karlson, E. W. (2009). Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(3), 279–283. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832a2e16>
- Loyola-Rodriguez, J. P., Martinez-Martinez, R. E., Abud-Mendoza, C., Patiño-Marin, N., & Seymour, G. J. (2010). Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *Journal of Oral Microbiology*, 2(1), 5784. <https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5784>
- Maekawa, T., Krauss, J. L., Abe, T., Jotwani, R., Triantafilou, M., Triantafilou, K., Hashim, A., Hoch, S., Curtis, M. A., Nussbaum, G., Lambris, J. D., & Hajishengallis, G. (2014). *Porphyromonas gingivalis* Manipulates Complement and TLR Signaling to Uncouple Bacterial Clearance from Inflammation and Promote Dysbiosis. *Cell Host & Microbe*, 15(6), 768–778. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.05.012>
- Mikuls, T. R., Payne, J. B., Yu, F., Thiele, G. M., Reynolds, R. J., Cannon, G. W., Markt, J., McGowan, D., Kerr, G. S., Redman, R. S., Reimold, A., Griffiths, G., Beatty, M., Gonzalez, S. M., Bergman, D. A., Hamilton, B. C., Erickson, A. R., Sokolove, J., Robinson, W. H., ... O'Dell, J. R. (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 66(5), 1090–1100. <https://doi.org/10.1002/art.38348>
- Monsarrat, P., Fernandez de Grado, G., Constantin, A., Willmann, C., Nabet, C., Sixou, M., Cantagrel, A., Barnetche, T., Mehsen-Cetre, N., Schaefferbeke, T., Arrivé, E., & Vergnes, J.-N. (2019). The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA randomised controlled trial. *Joint Bone Spine*, 86(5), 600–609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.02.006>
- Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., Prochazkova, J., & Duskova, J. (2014). *Porphyromonas gingivalis* : Major Periodontopathic Pathogen Overview. *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Persson, G. R. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Oral Microbiology*, 4(1), 11829. <https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.11829>
- Persson, L., Bergström, J., Ito, H., & Gustafsson, A. (2001). Tobacco Smoking and Neutrophil Activity in Patients With Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 72(1), 90–95. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.1.90>

- Potempa, J., Mydel, P., & Koziel, J. (2017). The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *13*(10), 606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>
- Radner, H., Smolen, J. S., & Aletaha, D. (2014). Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Research & Therapy*, *16*(1), R56. <https://doi.org/10.1186/ar4491>
- Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, *10*(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Silvestre, F., Silvestre-Rangil, J., Bagan, L., & Bagan, J. (2016). Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e349–e354. <https://doi.org/10.4317/medoral.20974>
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, *38*(1), 135–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>
- Svärd, A., Kastbom, A., Ljungberg, K. R., Potempa, B., Potempa, J., Persson, G. R., Renvert, S., Berglund, J. S., & Söderlin, M. K. (2023). Antibodies against *Porphyromonas gingivalis* in serum and saliva and their association with rheumatoid arthritis and periodontitis. Data from two rheumatoid arthritis cohorts in Sweden. *Frontiers in Immunology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1183194>
- Takeuchi-Hatanaka, K., Koyama, Y., Okamoto, K., Sakaida, K., Yamamoto, T., & Takashiba, S. (2022). Treatment resistance of rheumatoid arthritis relates to infection of periodontal pathogenic bacteria: a case–control cross-sectional study. *Scientific Reports*, *12*(1), 12353. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16279-z>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, *89*(S1). <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- van der Helm-van Mil, A. H., Breedveld, F. C., & Huizinga, T. W. (2006). Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity. *Arthritis Research & Therapy*, *8*(4), 216. <https://doi.org/10.1186/ar1983>
- Vernal, R., Díaz-Zúñiga, J., Melgar-Rodríguez, S., Pujol, M., Diaz-Guerra, E., Silva, A., Sanz, M., & Garcia-Sanz, J. A. (2014). Activation of <scp>RANKL</scp>-induced osteoclasts and memory T lymphocytes by *Porphyromonas gingivalis* is serotype dependant. *Journal of Clinical Periodontology*, *41*(5), 451–459. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12236>
- Wegner, N., Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Malmström, V., Feldmann, M., & Venables, P. J. (2010). Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*, *233*(1), 34–54. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>