

Zacharie Wahnich

A relação da periodontite com a artrite reumatoide:
revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2023

Zacharie Wahnich

A relação da periodontite com a artrite reumatoide:
revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2023

Zacharie Wahnich

A relação da periodontite com a artrite reumatoide:
revisão narrativa

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa,
como parte dos requisitos para a obtenção do
Grau de Mestre em Medicina Dentária.”

Zacharie Wahnich

RESUMO

A possível associação entre a periodontite e a artrite reumatoide tem sido investigada devido a numerosas semelhanças nas suas características imunológicas e patológicas. Ambas as doenças levam à destruição de tecidos moles e duros como resultado de processos inflamatórios e a sua patogénese é ditada por uma rede de células inflamatórias com os seus mediadores. Para além disso, partilham também alguns fatores de risco, como a predisposição genética e o consumo de tabaco.

Esta revisão tem como principal objetivo expor a informação atual sobre os aspetos imunopatológicos e os mecanismos que ligam estas duas doenças, bem como o impacto que os tratamentos de uma doença exercem sobre a outra.

Palavras - chave: periodontite; artrite reumatoide; perda de osso alveolar; reabsorção óssea; inflamação; citocinas.

ABSTRACT

The possible association between periodontitis and rheumatoid arthritis has been investigated due to numerous similarities in their immunological and pathological characteristics. Both diseases lead to the destruction of soft and hard tissues as a result of inflammatory processes, and their pathogenesis is dictated by a network of inflammatory cells with their mediators. Additionally, they also share some risk factors, such as genetic predisposition and tobacco consumption.

The main purpose of this review is to present current information on the immunopathological aspects and mechanisms linking these two diseases, as well as the impact that the treatments of one disease have on the other.

Keywords: periodontitis; rheumatoid arthritis; alveolar bone loss; bone resorption; inflammation; cytokines.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha sincera gratidão ao meu orientador desta tese, Prof. Dr. Rui Rua, pela sua notável paciência, dedicação e orientação excecional ao longo de todo o processo. O seu apoio constante e confiança no meu trabalho foram fundamentais para o sucesso desta pesquisa. Muito obrigado por acreditar em mim e pelo comprometimento em me ajudar a alcançar os meus objetivos académicos.

Sou imensamente grato a todo o corpo docente da Universidade de Fernando Pessoa, que me proporcionou um ambiente académico enriquecedor e inspirador. Cada professor e palestrante contribuiu para a minha formação como investigador e profissional. Sou grato por todas as oportunidades de aprendizagem que me foram concedidas.

Gostaria de estender os meus agradecimentos especiais aos meus pais e familiares, cujo apoio incondicional e amor inabalável foram fundamentais no meu percurso académico. O seu sacrifício e dedicação ao longo dos anos permitiram que eu me dedicasse aos estudos e alcançasse o meu sonho de realizar esta tese. Eu não estaria aqui sem vocês, e sou eternamente grato por todo o apoio e encorajamento que recebi.

Também desejo agradecer a todos os amigos e colegas que compartilharam comigo este trajeto académico. Os seus pontos de vista, discussões e apoio mútuo foram inestimáveis durante o desenvolvimento desta tese. Agradeço a todos pela amizade e pela colaboração em momentos desafiantes.

Queria expressar, igualmente, a minha profunda gratidão a esta instituição de ensino e a este país acolhedor. Foi uma experiência incrível estudar aqui e conhecer pessoas tão talentosas e inspiradoras. Levo comigo valiosas lições e memórias que guardarei para sempre no meu coração.

Por fim, a todos que de alguma forma contribuíram para esta tese, o meu mais sincero obrigado. Que este trabalho possa ser uma pequena contribuição para o avanço do conhecimento na nossa área e para o bem da sociedade.

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	ix
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Material e Métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
1. Periodontite e AR.....	2
i. Prevalência e fatores de risco.....	2
ii. Fisiopatologia da periodontite.....	6
iii. Fisiopatologia da AR.....	7
iv. Tratamentos da periodontite e da AR.....	9
2. Mecanismos biológicos comuns à periodontite e à AR.....	13
i. Biomarcadores genéticos comuns	13
ii. Resposta imunitária e inflamatória exagerada.....	14
iii. Papel das citocinas e dos fatores de crescimento.....	16
iv. Processos de destruição de tecidos	17
v. A hormona prolactina, uma associação possível?	19
3. Impacto do tratamento periodontal na AR e dos tratamentos da AR na periodontite	22
III. DISCUSSÃO	23
IV. CONCLUSÃO	25
V. BIBLIOGRAFIA	27

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACPAs: anticorpos anti-proteínas citrulinadas
AINEs: anti-inflamatórios não esteroides
AR: artrite reumatoide
DMARDs: drogas antirreumáticas modificadoras da doença
FCG: fluido crevicular gengival
FLS: sinoviócitos semelhantes a fibroblastos
FR: fator reumatoide
HLA: antígeno leucocitário humano
IFN: interferão
IgA: imunoglobulina A
IgG: imunoglobulina G
IL: interleucina
LPS: lipopolissacáridos
LtxA: leucotoxina A
MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno
MMPs: metaloproteinases da matriz
NETs: armadilhas extracelulares de neutrófilos
NFκB: fator nuclear kappa B
OPG: osteoprotegerina
PAD: peptidil arginina deaminase
PCR: proteína C reativa
PGE2: prostaglandina E2
PRL: prolactina
RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B
SE: epítipo partilhado
TIMPs: inibidores teciduais de metaloproteinases
TNF: fator de necrose tumoral
VEGF: fator de crescimento endotelial vascular
VS: velocidade de sedimentação eritrocitária

I. INTRODUÇÃO

Periodontite e artrite reumatoide são duas doenças crônicas que há muito são estudadas. No entanto, nos últimos anos, várias pesquisas têm aprofundado uma ligação potencial entre essas duas patologias.

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, incluindo gengivas, ligamentos e osso ao redor dos dentes. Esta doença é causada por uma infecção bacteriana da placa dentária, que pode levar à destruição de tecidos de apoio e, possivelmente, à perda de dentes (Bourgeois e Baehni, 2002).

A artrite reumatoide (AR) é definida como uma patologia sistêmica auto-imune associada a um processo inflamatório crônico, que pode danificar tanto as articulações como órgãos extra-articulares, incluindo o coração, rim, pulmão, sistema digestivo, olhos, pele e sistema nervoso (Radu e Bungau, 2021).

Estudos epidemiológicos mostram uma maior prevalência de periodontite em pacientes com AR do que na população em geral (Joseph *et al.*, 2013 ; Rodríguez-Lozano *et al.*, 2019). Por outro lado, os pacientes com periodontite também têm um risco maior de desenvolver AR do que as pessoas saudáveis (De Pablo *et al.*, 2009).

As complicações associadas à periodontite podem ser graves para os pacientes. Além da perda de dentes, a doença também pode levar à inflamação generalizada no corpo, o que pode afetar a saúde geral do paciente (Persson, 2018). A periodontite, epidemiologicamente, tem sido associada a um risco aumentado de doenças cardiometabólicas, neurodegenerativas e auto-imunes, infecções respiratórias e certos tipos de cancro (Hajishengallis, 2022).

O tratamento da periodontite, geralmente, envolve uma combinação de limpeza profissional dos dentes, antibióticos e cirurgia, se necessário. Pacientes com periodontite também são incentivados a manter uma boa higiene oral para evitar a recorrência da doença (Houle e Grenier, 2003). Da mesma forma, as complicações da AR também podem ser sérias. As evidências mostram que, para além da pior qualidade de vida, apresentada por estes pacientes, há um aumento

do risco de morte (Chen *et al.*, 2020). A terapêutica medicamentosa da AR é baseada na prescrição de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) e corticosteroides (Kumar *et al.*, 2016).

Existem várias razões que sugerem uma ligação potencial entre a periodontite e a AR. Sabe-se que estas doenças partilham fatores de risco genéticos, microbiológicos e ambientais e que a secreção de mediadores pró-inflamatórios destrói o periodonto e a membrana sinovial (Li *et al.*, 2017).

Esta revisão narrativa propõe explorar a ligação potencial entre a periodontite e a AR, examinando o conhecimento disponível sobre os seus fatores de risco, mecanismos biológicos e o papel da resposta imune nos seus desenvolvimentos. O objetivo é entender melhor como essas doenças estão ligadas e como isso pode ter um impacto na abordagem terapêutica dos pacientes.

1. Material e Métodos

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Google Scholar e SciELO, limitada a artigos publicados entre 1993 e 2023. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: periodontite, artrite reumatoide, perda de osso alveolar, reabsorção óssea, inflamação e citocinas. A pesquisa, também, foi limitada a publicações em inglês, francês, português e espanhol. No final, foram utilizados 80 artigos na redação deste trabalho, tendo em consideração o seu título, o resumo e a leitura do texto completo. Procurou-se dar preferência a artigos mais recentes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Periodontite e AR

i. Prevalência e fatores de risco

Nos Estados Unidos, de acordo com o inquérito nacional de saúde e nutrição realizado entre 2009-2014, 42% dos adultos tinham periodontite (Kwon *et al.*, 2021).

A maioria dos estudos realizados a nível mundial sugere que a prevalência de periodontite grave, definida como perda de fixação de 6 mm ou mais em um ou mais locais, se situa entre 10 a 15% (Bourgeois e Baehni, 2002).

O mais importante fator predisponente para a periodontite é a má higiene oral que leva à acumulação da placa bacteriana e de cálculo em torno da margem gengival dos dentes. Outros fatores contribuem para o risco de periodontite, como por exemplo, o sexo masculino, a raça afro-americana ou latina, o consumo de tabaco, o avanço da idade, a diabetes mellitus e a osteoporose (Dissick *et al.*, 2010).

A prevalência da periodontite destrutiva é mais comum em homens do que em mulheres, possivelmente devido a escolhas de estilo de vida, como maior consumo de álcool e tabaco por parte dos homens. Vários estudos têm confirmado, de forma consistente, uma associação positiva entre o tabagismo e a perda de inserção periodontal. De facto, mais de 50% dos casos de doença periodontal podem ser atribuídos ao tabagismo (Madiba e Bhayat, 2018).

A nicotina e o monóxido de carbono do fumo do tabaco favorecem a colonização e o crescimento das bactérias periodontopatogénicas, diminuindo a pressão parcial local de oxigénio e alterando as defesas imunitárias do hospedeiro (Underner *et al.*, 2009). De facto, é conhecido que fumar modifica a imunidade inata e a adaptativa. No que respeita à imunidade inata, o tabagismo reduz a função de quimiotaxia e fagocitose dos neutrófilos. No que respeita à imunidade adaptativa, o tabagismo perturba a homeostase imunitária Th1/Th2/Th17. Além disso, fumar pode ativar importantes elementos relacionados com a inflamação, como o fator nuclear kappa B (NFκB) e a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), para regular a resposta imune (Hao *et al.*, 2023).

Devido à sua ação simpaticomimética, a nicotina estimula a libertação de catecolaminas e provoca uma vasoconstrição significativa que perturba a microcirculação gengival e reduz as defesas do hospedeiro. Este efeito vasoconstritor da nicotina reduz o sangramento gengival em fumadores com periodontite ou sem periodontite, em comparação a não fumadores. A diminuição do sangramento gengival não é benéfica para o fumador, pois mascara os processos inflamatórios, e o fumador, ao não notar sangramento gengival, preocupa-se menos (Underner *et al.*, 2009).

Uma meta-análise publicada recentemente demonstrou que pacientes fumadores com periodontite apresentam menos redução da profundidade de sondagem e ganho do nível de inserção clínica do que pacientes não fumadores com periodontite após terapia periodontal não cirúrgica (Chang *et al.*, 2021). Resultados similares foram obtidos por outra meta-análise em que foi relatado que fumar pode comprometer o resultado clínico da cirurgia de retalho periodontal (Kotsakis *et al.*, 2015).

No que diz respeito à idade, a prevalência, assim como a extensão e gravidade da doença periodontal aumentam com o envelhecimento. No entanto, não está claro se o envelhecimento está relacionado a uma maior suscetibilidade à doença periodontal ou se os efeitos cumulativos da doença ao longo da vida podem explicar a maior prevalência em pessoas mais velhas. Alguns autores sugerem que, até os 70 anos, a taxa de destruição periodontal permanece a mesma durante a idade adulta, indicando que a idade em si não é um fator de risco para pessoas com menos de 70 anos (Madiba e Bhayat, 2018).

Pacientes com diabetes não controlada correm maior risco de desenvolver periodontite em comparação com pacientes sistemicamente saudáveis ou pacientes com diabetes bem controlada. A associação deve-se, em parte, a alterações no sistema imunológico de pacientes com diabetes não controlada, que resultam numa função deficiente dos neutrófilos ou em macrófagos hiperresponsivos produtores de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, sabe-se que os pacientes com diabetes não controlada apresentam alterações no metabolismo do tecido conjuntivo, o que interfere com o processo de reabsorção e formação do periodonto (Kwon *et al.*, 2021).

Em relação à influência da osteoporose sobre a periodontite, evidências crescentes apoiam, fortemente, uma correlação entre a perda óssea sistêmica e alveolar. Adicionalmente, também se constata uma correlação, ainda que moderada, entre a densidade mineral óssea e a perda de inserção periodontal (Yu e Wang, 2022).

A predisposição genética é também um reconhecido fator de risco para a periodontite. Estudos com gêmeos demonstraram que a periodontite tem uma componente genética. Para além disso, estima-se que a periodontite adulta tem mais de 50% de hereditariedade (Lee *et al.*, 2019).

Em relação à AR, estima-se que esta doença afeta cerca de 0.5 a 1% da população (Sharif *et al.*, 2018).

Vários fatores têm sido associados ao desencadeamento da AR: hormonais, genéticos e ambientais (Morel *et al.*, 2004).

Como aproximadamente dois terços dos indivíduos que desenvolvem AR são mulheres e um grande número de estudos epidemiológicos apontam para fatores relacionados ao sexo no risco de AR, há muito se considera que existem fatores específicos do sexo feminino que influenciam o risco de AR. No entanto, os estudos que exploram a relação entre o sexo e o risco de AR sugerem, no mínimo, uma relação complexa entre o sexo feminino e a AR, com resultados contraditórios potencialmente atribuíveis à heterogeneidade do desenho dos estudos, ao viés de memória se os fatores de risco para a AR foram avaliados após o início clinicamente aparente da doença, e à alteração da composição da terapia de substituição hormonal e uso de contraceção oral ao longo do tempo (Park *et al.*, 2023). Apesar destas ressalvas, foi relatado que a menopausa precoce, a presença de síndrome dos ovários policísticos, a menarca precoce e potencialmente a pré-eclampsia aumentam o risco de AR (Deane *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2023). Para além disso, em vários estudos envolvendo diversas populações, as taxas de um primeiro diagnóstico de AR parecem aumentar em 1-2 anos após o parto (Deane *et al.*, 2017).

A suscetibilidade genética é evidente em estudos de agrupamento familiar e estudos de gêmeos monozigóticos, com 50% de risco de AR atribuível a fatores genéticos (Wasserman, 2011). Foi inicialmente comprovada uma associação da AR com o HLA-DRB1*04 e alguns dos seus alelos (*0401, *0404, *0405 ou *0408) e, mais tarde, com outros alelos do HLA-DRB, como *0101, *0102 ou *010. Sabe-se agora que todos estes alelos codificam a mesma sequência de aminoácidos da terceira região hipervariável da cadeia beta do antígeno leucocitário humano (HLA), uma região que é essencial no processo de reconhecimento antigénico e conhecida como epítipo reumatoide (RE) ou epítipo partilhado (SE). A presença destes alelos não só incrementa o risco de desenvolvimento de AR, como em vários estudos a sua presença tem sido associada a interações com fatores ambientais, como o tabagismo, bem como a um pior prognóstico, com maior grau de destruição articular e presença de manifestações extra-articulares. Este pior prognóstico é mais evidente quando o SE se inclui dentro dos alelos HLA-DRB1*04, especialmente com o alelo *0401 (Ruiz-Esquide e Sanmarti, 2012).

Estudos de associação de todo o genoma identificaram fontes adicionais que aumentam o risco de AR, como o gene STAT4, um fator de transcrição chave na regulação da resposta imunitária, envolvido em vias de sinalização que promovem a diferenciação das células T CD4 em Th1 e Th17, que estão envolvidas na patogênese da AR, e o gene PTPN22 (variante funcional da proteína intracelular tirosina fosfatase N22), que duplica o risco de AR seropositiva nos heterozigotos e quadruplica o risco nos homozigotos (Ruiz-Esquide e Sanmarti, 2012; Wasserman, 2011).

Entre os fatores ambientais associados à AR, incluem-se determinadas infecções virais, bacterianas, micobacterianas, o tipo de vida urbana versus rural, o tipo de dieta adotada, e o consumo de tabaco (Morel *et al.*, 2004). Desde a primeira descrição, em 1987, da associação entre o tabaco e a AR foram publicados vários estudos, quer retrospectivos, quer prospectivos que demonstraram que o tabaco é o principal fator de risco ambiental e evitável associado ao desenvolvimento e à gravidade da AR em indivíduos geneticamente predispostos. Ao que parece, a relação entre o tabaco e a AR depende da intensidade, medida como índice maços/ano e, sobretudo, da duração do consumo. Alguns estudos encontraram uma relação de dose/resposta, mas outros descobriram que a duração do consumo de tabaco está associada a um risco acrescido de AR, de modo que, entre as pessoas que fumaram durante mais de 20 anos, o risco de desenvolver AR é o mesmo entre as pessoas que fumam 6-9 maços/ano que entre as que fumam > 20 maços/ano. Por outro lado, os efeitos do consumo de tabaco, como fator de risco, persistem mesmo após terem passado 20 anos desde a cessação do seu consumo. Além disso, o consumo passivo em crianças também parece influenciar o desenvolvimento posterior da AR, especialmente em familiares de primeiro grau (Rodríguez Portal *et al.*, 2021). Em relação à dieta, o baixo consumo de fruta e vitamina C tem sido associado a uma duplicação do risco de AR (Oliver e Silman, 2006).

Quando todos esses fatores se juntam, eles ativam uma resposta imune inata e adquirida descontrolada que resulta em uma reação inflamatória exagerada, particularmente da membrana sinovial (Morel *et al.*, 2004).

ii. Fisiopatologia da periodontite

Para um hospedeiro suscetível, a infeção microbiana no biofilme dentário subgingival por agentes patogénicos periodontais, em particular um grupo de espécies anaeróbias gram-negativas específicas referidas como o complexo vermelho, resulta em inflamação crónica. Estas bactérias do complexo vermelho incluem *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, que se encontram predominantemente em bolsas periodontais profundas de doentes com periodontite (Kwon *et al.*, 2021).

As bactérias periodontopatogénicas produzem uma variedade de fatores de virulência que lhes permitem colonizar os locais subgingivais, desafiar o sistema imunitário do hospedeiro e causar danos nos tecidos. A resposta imunitária do hospedeiro, em resposta à agressão bacteriana em curso, acaba por assumir um papel importante na progressão da doença. De facto, várias citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- α), mediadores inflamatórios (PGE2) e metaloproteinases da matriz (MMPs) são conhecidas por contribuírem para a destruição periodontal (Houle e Grenier, 2003).

Os lipopolissacáridos (LPS), constituintes da membrana externa das bactérias Gram-negativas são, provavelmente, os componentes antigénicos de origem bacteriana, libertados pelo biofilme, com maior poder patogénico. A destruição dos tecidos pode ocorrer por via indireta ou direta. Por via indireta, eles estimulam a produção de citocinas que induzem uma cascata de reações que levam à activação dos osteoclastos. Pela outra via, os LPS atuam diretamente sobre os osteoblastos, os pré-osteoclastos e os osteoclastos (Doucet e Lowenstein, 2006).

Citocinas e mediadores inflamatórios promovem a produção de MMPs por células hospedeiras, o que provocará a destruição do colagénio e a reabsorção óssea, uma vez activadas (Birkedal-Hansen *et al.*, 1993; Page *et al.*, 1997).

iii. Fisiopatologia da AR

A deteção de respostas auto-imunes a auto-proteínas citrulinadas representa um grande avanço no conhecimento da fisiopatologia da AR (Smolen *et al.*, 2016). O nível de anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPAs) é um marcador altamente específico da doença (95-98% de especificidade). Estes podem ser detetados através de um teste de diagnóstico baseado na reatividade contra o péptido citrulinado cíclico sintético (anti-CCP). A AR ACPAs -positiva está associada a uma doença mais grave em comparação com os doentes com doença ACPAs-

negativa. A presença do fator reumatoide (FR), um anticorpo policlonal que reage à porção do fragmento cristalizável (Fc) da imunoglobulina G (IgG), é outro critério de diagnóstico da AR. Em contraste com os ACPAs, o FR tem uma especificidade limitada para a detecção precoce da doença e pode ser detectado em várias outras doenças (de Molon *et al.*, 2019).

Os ACPAs reconhecem resíduos citrulinados em muitas auto-proteínas, incluindo a vimentina, a α -enolase, a fibronectina, o fibrinogênio e o colagênio de tipo II. A origem tecidual desta reatividade é incerta, mas pode surgir em locais da mucosa. O tecido pulmonar é um candidato atrativo para a origem da doença, tendo em conta o papel do tabagismo na AR, a detecção de anomalias na tomografia computadorizada pulmonar no início da doença e a presença de péptidos citrulinados comuns em biópsias de pulmão e de tecido sinovial. Os ACPAs circulantes podem ser detectados em concentrações baixas e com especificidade limitada até 10 anos antes do diagnóstico - a chamada "pré-AR". Ao longo do tempo, a sua concentração e diversidade de epítomos aumentam, assim como os níveis séricos de citocinas, especialmente antes do início do envolvimento articular (Smolen *et al.*, 2016).

Diversos processos imunológicos que têm lugar no líquido sinovial têm sido descritos no desenvolvimento da AR. Macrófagos sinoviais libertam citocinas, como o TNF- α , a IL-1 e a IL-6, que estão associadas a processos inflamatórios, estimulação de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS) e estimulação da atividade osteoclástica. O aumento da atividade e maturação dos osteoclastos leva a erosão óssea. Por outro lado, uma vez ativados, os FLS podem produzir MMPs, que podem levar à degradação da cartilagem. Mais, os FLS estimulam o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), permitindo às células T ligarem proteínas na superfície dos osteoclastos, o que também leva à erosão óssea, aumentando a atividade osteoclástica. As células T CD4+ promovem inflamação, erosão óssea e degradação das cartilagens, estimulando a expressão do RANKL e produzindo a IL-17, que tem um importante papel na estimulação de macrófagos sinoviais e dos FLS. As células plasmáticas também promovem inflamação através de citocinas e autoanticorpos (Radu e Bungau, 2021).

Por outro lado, no líquido sinovial foi relatada a presença de neutrófilos, que produzem proteases e espécies reativas de oxigênio que podem causar erosão óssea e degradação da cartilagem. Complexos imunes também foram identificados no líquido sinovial como anticorpos que se ligam uns aos outros, promovem inflamação e ativam o sistema do complemento (Radu e Bungau, 2021).

iv. Tratamentos da periodontite e da AR

O primeiro passo da tratamento periodontal inclui o controlo do biofilme supragengival, bem como o controlo dos fatores de risco comprovados na etiopatogénese das doenças periodontais (Haas *et al.*, 2021).

A escovagem e o uso de fio dentário, como parte de uma rotina de higiene oral, são a abordagem de primeira linha para a redução microbiana. A American Dental Association (ADA) recomenda a escovagem dos dentes durante 2 minutos, duas vezes ao dia, e o uso de fio dentário uma vez por dia. Muitos pacientes também utilizam escovas interproximais e outros dispositivos mecânicos para reduzir os níveis da placa bacteriana. Uma higiene oral adequada pode reduzir efetivamente a gengivite e auxiliar no tratamento da periodontite. Instruções de higiene oral devem ser fornecidas a todos os pacientes submetidos a terapia periodontal (Ryan, 2005).

Para os pacientes diagnosticados com periodontite, a primeira etapa é um pré-requisito antes da implementação da segunda etapa, baseada na remoção do biofilme subgengival e do cálculo, que é o modo básico da terapia periodontal. A instrumentação subgengival pode incluir medicamentos antimicrobianos ou anti-inflamatórios locais/sistémicos adjuvantes (Haas *et al.*, 2021).

O sucesso a curto e longo prazo da terapia periodontal depende da rutura mecânica do biofilme subgengival. De facto, a instrumentação subgengival é a pedra angular da terapia periodontal. A instrumentação subgengival é geralmente dividida em três procedimentos distintos: desbridamento; raspagem; e alisamento radicular. O desbridamento é definido como a remoção ou a rutura da estrutura da placa subgengival e é o equivalente ao polimento supragengival. A raspagem é realizada para remover acúmulos calcificados. O alisamento radicular tem como objetivo remover o cemento radicular doente através da remodelação da superfície radicular. Mais especificamente, a raspagem implica a remoção de placa bacteriana, cálculo e manchas de uma coroa clínica e da superfície radicular, enquanto o alisamento radicular consiste na remoção do cemento ou da dentina superficial que contém cálculo ou toxinas ou microrganismos contaminantes (Graziani *et al.*, 2017).

Esta segunda etapa da terapia deve ser usada para todos os pacientes com periodontite, independentemente do estágio da doença, apenas em dentes com perda de suporte periodontal

e ou/ formação de bolsa. No entanto, em situações clínicas específicas, como na presença de profundidades de sondagem profundas, a primeira e a segunda etapas da terapia podem ser realizadas simultaneamente (como na prevenção do desenvolvimento do abscesso periodontal). A resposta individual à segunda etapa da terapia deve ser avaliada quando os tecidos periodontais estiverem cicatrizados (reavaliação periodontal). Se os objetivos da terapia (ausência de bolsas periodontais >4 mm com hemorragia à sondagem ou sem bolsas periodontais profundas [≥ 6 mm]) não tiverem sido alcançados, a terceira etapa da terapia deve ser considerada (Sanz *et al.*, 2020).

A terceira etapa da terapia visa tratar as áreas da dentição que não correspondem adequadamente à segunda etapa da terapia, com o objetivo de obter um maior acesso à instrumentação subgingival, ou com o objetivo de regenerar ou remover as lesões que acrescentam complexidade no tratamento da periodontite (lesões intra-ósseas e de furca).

Pode incluir as seguintes intervenções:

- Instrumentação subgingival repetida com ou sem terapias adjuvantes;
- Cirurgia periodontal de retalho de acesso;
- Cirurgia periodontal de ressecção;
- Cirurgia periodontal regenerativa (Sanz *et al.*, 2020).

Os retalhos de acesso (por exemplo, desbridamento com retalho aberto, retalho de Widman modificado e técnicas de preservação da papila) foram introduzidos para melhorar a eficiência da instrumentação subgingival, obtendo acesso direto às superfícies radiculares, concavidades e furcas para eliminar a placa bacteriana e o cálculo (Cheng, 2021).

Áreas com profundidades de sondagem persistentemente profundas, geralmente, apresentam defeitos infraósseos ou verticais subjacentes. Esses dentes com defeitos infraósseos ou verticais exibem uma sobrevivência significativamente reduzida em comparação com os dentes sem esses defeitos. Assim, para esses dentes, a cirurgia de ressecção óssea pode ser considerada. Durante essa cirurgia, os defeitos ósseos verticais ou infra-ósseos devem ser reduzidos ou eliminados por osteotomia e osteoplastia. Depois disso, o tecido gengival pode ser posicionado apicalmente na nova altura da crista alveolar. Isto resultaria na resolução ou redução das profundidades de sondagem profundas (Kwon *et al.*, 2021).

Na presença de defeitos intra-ósseos profundos (angulares) e envolvimento de lesões de furca grau II de molares, a cirurgia de ressecção pode levar a melhorias clínicas relevantes, diminuindo as bolsas profundas para um intervalo mais sustentável, mas a cicatrização é acompanhada por uma perda substancial de inserção e aumento das recessões dos tecidos moles. Portanto, é geralmente recomendado que as bolsas profundas residuais associadas a defeitos ósseos angulares com um componente intraósseo ≥ 3 mm e lesões de furca grau II mandibular e vestibular maxilar sejam tratadas por meio de cirurgia periodontal regenerativa em vez da adoção de uma abordagem por ressecção (Jepsen *et al.*, 2023).

A cirurgia periodontal regenerativa inclui a utilização de técnicas cirúrgicas especificamente concebidas com o objetivo de preservar ao máximo os tecidos periodontais, seguidas da aplicação de vários biomateriais que facilitam a regeneração dos tecidos de suporte do dente (cimento radicular, ligamento periodontal e osso), levando a uma redução da profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica e uma recessão limitada (Jepsen *et al.*, 2023).

Abordagens recentes incluem o uso de fatores de crescimento e derivados da matriz do esmalte para melhorar os resultados da regeneração. Estes induzem a proliferação celular de osteoblastos e células do ligamento periodontal. O uso do laser Nd: YAG para regeneração periodontal também mostra resultados promissores, mas são necessários mais estudos para avaliar sua eficácia (Kwon *et al.*, 2021).

A melhoria contínua dos procedimentos e técnicas na estratégia de concepção de medicamentos conduziu a progressos consideráveis nas abordagens farmacológicas para encontrar uma cura para a AR. As novas opções terapêuticas conseguiram reduzir os sintomas, abrandar a progressão e prevenir complicações. As opções de tratamento atuais, de acordo com as recomendações do American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR), gerem a AR sob duas perspectivas: tratamento sintomático (AINEs e glucorticoides) e DMARDs (Radu e Bungau, 2021).

Os AINEs são inibidores da enzima ciclo-oxigenase (COX) utilizados para reduzir a inflamação e a dor. A COX é uma enzima prostaglandina sintase, naturalmente existente em duas formas: COX1 e COX2. As prostaglandinas são os metabolitos do ácido araquidônico, que desempenham um papel dinâmico na AR, como o desenvolvimento de inflamação sinovial e a degradação da cartilagem articular. Os AINEs bloqueiam a COX 2 e, assim, regulam a inflamação

(Kumar *et al.*, 2016). Entre os efeitos colaterais comuns encontram-se as náuseas, a dor abdominal, as úlceras e o sangramento gastrointestinal. Esses sintomas podem ser reduzidos se os AINEs forem tomados com alimentos, antiácidos, inibidores da bomba de prótons ou misoprostol (Bullock *et al.*, 2018).

Os glucocorticoides são normalmente prescritos para o alívio da dor a curto prazo ou como uma “ponte” para controlar sintomas enquanto se atinge o efeito desejado para as DMARDs. No entanto, dada a evidência crescente de efeitos adversos resultantes do seu uso, existe preocupação com o facto de muitos doentes usarem glucocorticoides mesmo quando estão em remissão ou com baixa atividade da doença. Vários estudos demonstraram a associação do uso prolongado de glucocorticoides, mesmo em doses baixas e o aparecimento de efeitos adversos, com uma maior incidência de diabetes, osteoporose, hipertensão, perfuração ou sangramento intestinal e hospitalização por infeções. Recomenda-se, assim, limitar o seu uso à dose eficaz mais baixa durante o menor tempo possível (Sánchez-Flórez *et al.*, 2021).

As DMARDs têm como objetivo promover a remissão, abrandando ou parando a progressão da destruição e deformidade das articulações. São consideradas de ação lenta porque demoram semanas a meses a fazer efeito. Também podem reduzir o risco de desenvolvimento de linfoma que pode estar associado à AR (Bullock *et al.*, 2018). As diferentes DMARDs são subdivididas em (1) DMARDs sintéticas convencionais (metotrexato, hidrocloroquina e sulfadiazina), (2) DMARDs sintéticas direcionadas (inibidores pan-JAK e JAK1/2) e (3) DMARDs biológicas (TNF- inibidores α , inibidores do receptor de TNF β , inibidores de IL-6, inibidores de IL-6R, anticorpos depletos de células B e inibidores de moléculas coestimuladoras) (Lin *et al.*, 2020).

Após o diagnóstico de AR, o metotrexato é a terapia de primeira linha sugerida para a AR. Inicialmente, sugere-se a co-aplicação com baixas doses de glicocorticoides para reduzir de forma eficiente e oportuna os níveis de inflamação articular. Com este regime de tratamento inicial, 30% a 50% dos pacientes com AR inicial são capazes de atingir um estado de remissão ou baixa atividade da doença. Além da sua alta eficácia, o perfil de segurança e toxicidade do metotrexato é bem conhecido, e os custos do tratamento são baixos se, por exemplo, comparados à terapia com DMARDs sintéticas direcionadas ou biológicas. Além disso, a eficácia da terapia com DMARDs sintéticas direcionadas ou biológicas é aumentada se esses medicamentos forem aplicados em combinação com o metotrexato, tornando o metotrexato um elemento fundamental no tratamento a longo prazo da AR (Lin *et al.*, 2020).

Tratamentos não farmacológicos são também prescritos e utilizados em pacientes com AR, como recomendado por várias diretrizes. A terapia não farmacológica (excluindo a cirurgia) implica, principalmente, intervenções físicas e de reabilitação, que incluem a educação do paciente, exercícios, a utilização de ortóteses/dispositivos de apoio e balneoterapia, bem como intervenções dietéticas (Küçükdeveci, 2019).

A cirurgia articular é utilizada apenas em fases graves da AR. As abordagens cirúrgicas permitem aliviar a dor e restaurar a função das articulações. Devido aos recentes avanços no campo cirúrgico, estão disponíveis vários procedimentos: tensinovectomia, radio-sinovectomia, artroscopia, osteotomia, fusão articular, artroplastias de excisão da cabeça do metatarso ou substituição total da articulação (Radu e Bungau, 2021).

2. Mecanismos biológicos comuns à periodontite e à AR

i. Biomarcadores genéticos comuns

Numerosos estudos identificaram genes implicados na predisposição genética para a AR. O locus HLA-DRB1 altamente polimórfico (o chamado epítipo partilhado-SE) representa o fator genético mais forte envolvido no desenvolvimento da doença. Em particular, todos os alelos HLA-DRB com o SE proporcionam o reconhecimento de antígenos propensos à AR: isto leva não só a um aumento do risco de desenvolver AR, mas também à progressão para uma doença mais erosiva e deformante. Além disso, uma interação gene-ambiente parece ser crucial no desenvolvimento da AR (Ceccarelli *et al.*, 2019). Foi demonstrado que os indivíduos com HLA-DRB1 que fumam têm um risco aumentado de desenvolver AR ACPAs - positiva e grave (Padyukov *et al.*, 2004).

O SE também foi encontrado como fator de prognóstico para a periodontite e quando se estudou a associação entre a periodontite e destruição articular na AR, verificou-se que os indivíduos com SE revelaram ser 3,9 vezes mais propensos a ter destruição articular e periodontal do que indivíduos negativos em relação ao SE (Marotte *et al.*, 2006).

O possível papel dos alelos DRB1 na reabsorção do osso alveolar foi recentemente estudado. Gehlot *et al.* documentaram que os ratos transgênicos portadores do alelo codificador do SE humano DRB1*0401 têm uma maior suscetibilidade à inflamação periodontal espontânea e à

destruição óssea (Gehlot *et al.*, 2016). Além disso, Sandal *et al.* demonstraram que a exposição da gengiva de ratinhos C57BL/6 humanizados HLA-DR1 a *Porphyromonas gingivalis* resulta em inflamação sistêmica com níveis elevados de citocinas, diferenciação de células Th17 (tanto no sangue periférico como nos gânglios linfáticos cervicais), diminuição da densidade óssea do fêmur e geração de ACPAs (Sandal *et al.*, 2016).

Polimorfismos de outros genes parecem também contribuir para a patogênese das duas doenças. Por exemplo, Schulz *et al.*, verificaram que o alelo T do rs2476601 (PTPN22) está associado a uma maior suscetibilidade à periodontite no grupo de AR e é um biomarcador significativo de comorbidade de AR e periodontite (Schulz *et al.*, 2020). Adicionalmente, estudos sobre o polimorfismo em genes de citocinas revelaram um perfil compartilhado de citocinas tanto na AR como na periodontite (Lee *et al.*, 2019). Polimorfismos de nucleotídeo único do gene do *TNF- α* humano, como rs1800629 (polimorfismo do promotor -308; A/G), levam ao aumento da expressão do *TNF- α* , relacionado com a AR e com a periodontite (Kozziel e Potempa, 2022). Em 2007, Havemose – Poulsen *et al.* verificaram, numa população branca dinamarquesa, que pacientes com AR e periodontite agressiva tinham o mesmo historial genético de IL-1 (Havemose-Poulsen *et al.*, 2007). Posteriormente, Kobayashi *et al.* detetaram, numa população japonesa, uma maior distribuição do polimorfismo do nucleotídeo +3954 do gene IL-1B, em pacientes com AR e periodontite, do que em pacientes com periodontite ou em indivíduos saudáveis (Kobayashi *et al.*, 2010) Mais recentemente, Domínguez-Pérez, encontraram, numa população mexicana, uma forte relação entre o polimorfismo do nucleotídeo - 511 do gene IL-1B com ambas as doenças (Domínguez-Pérez *et al.*, 2017).

ii. Resposta imunitária e inflamatória exagerada

A inflamação é um mecanismo de defesa essencial para a manutenção de uma boa saúde. Quando ocorre uma lesão ou infeção, a inflamação é uma resposta normal que envolve uma série de eventos celulares e moleculares. Estes eventos minimizam eficazmente os danos causados pela lesão ou infeção, acabando por restaurar a homeostasia dos tecidos e resolvendo a inflamação aguda. No entanto, se a inflamação aguda não for controlada pode tornar-se crónica, conduzindo a várias doenças inflamatórias crónicas (Chen *et al.*, 2017).

A inflamação não resolutive é um conceito avançado por Nathan e Ding (2010), cuja tese subjacente é um estado de inflamação perpétua quando a reação do hospedeiro a um estímulo

inflamatório inicial induz uma resposta causada por tecido danificado que propaga e perpetua a inflamação (Tan e Smolen, 2016).

É crucial impedir a progressão da inflamação aguda para a inflamação crónica, a fim de evitar mais danos nos tecidos. Para o conseguir, é necessário suprimir a resposta inflamatória. Um aspeto fundamental da resolução da inflamação envolve a diluição gradual dos gradientes de quimiocinas ao longo do tempo. Os glóbulos brancos circulantes deixam de sentir esses gradientes e não são recrutados para os locais da lesão ou infeção. A desregulação deste processo pode levar a uma inflamação crónica descontrolada (Chen *et al.*, 2017).

É de salientar que a periodontite partilha um perfil imuno-inflamatório semelhante ao observado na AR. Ambas as doenças exibem padrões semelhantes de destruição de tecidos moles e duros, indicando semelhanças nos mecanismos celulares e moleculares. O conceito de estado monocítico-hipersecretor descrito para a AR também foi proposto para a doença periodontal. Nos seres humanos, muitos genes que regulam a resposta monocítica às citocinas foram mapeados na região HLA-DR do cromossoma 5, na área do gene TNF- α . Tanto a AR como a periodontite crónica estão associadas a este complexo HLA (Joseph *et al.*, 2013).

Por outro lado, verificou-se que os níveis de imunoglobulinas IgA e IgG, geralmente encontradas na etiopatogenia da periodontite, estavam aumentados no líquido sinovial de doentes com AR (Joseph *et al.*, 2013).

Em ambas as doenças, as células dos sistemas imunitários adaptativo e inato promovem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, bem como de MMPs e espécies reativas de oxigénio (Li *et al.*, 2017)

A periodontite e a AR partilham perfis de citocinas semelhantes, com níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , a IL-6 e o TNF- α , e níveis baixos de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o TGF- β . Estas citocinas, juntamente com níveis baixos de inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMPs) e níveis altos de MMPs e prostaglandina E2 (PGE2), estão associadas a períodos ativos de destruição tecidual (Joseph *et al.*, 2013).

A *Porphyromonas gingivalis*, presente nas infeções periodontais, possui uma enzima chamada peptidil arginina deaminase (PAD), que tem sido implicada como um fator de susceptibilidade à AR. Foi proposto que indivíduos com infeções periodontais causadas por *Porphyromonas gingivalis* podem ser expostos a antigénios citrulinados gerados pela PAD. Estes antigénios tornam-se imunogénios sistémicos, levando à produção do FR e a inflamação local, tanto nos tecidos periodontais como na membrana sinovial. A enzima PAD está também diretamente associada com a formação dos ACPAs (Joseph *et al.*, 2013; de Molon *et al.*, 2019).

A *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é a única bactéria associada à periodontite crónica capaz de produzir leucotoxina A (LtxA), a qual pode replicar o padrão citrulinado observado nas articulações da AR. Esta replicação ocorre através da sua capacidade de ativar a PAD da *Porphyromonas gingivalis* em neutrófilos através da formação de poros (Huang e Ni, 2023).

Quer a periodontite como a AR também elevam marcadores de inflamação sistémica, como os níveis séricos da proteína C reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) (Joseph *et al.*, 2013).

iii. Papel das citocinas e dos fatores de crescimento

Durante a inflamação, os macrófagos desempenham um papel fundamental na promoção da resposta imunitária. São conhecidos por apresentarem antigénios, realizarem a fagocitose e regularem a resposta imunitária através da produção de citocinas e fatores de crescimento. A sua produção pelas células tem como principal objetivo recrutar leucócitos para o local da infeção ou lesão. O envolvimento dos macrófagos na produção de citocinas e na modulação da resposta imunitária é significativo tanto na periodontite como na AR (Chen *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2017).

Como já foi referido anteriormente, determinadas citocinas desempenham um papel importante tanto na periodontite como na AR. Concretamente, o TNF- α promove a inflamação, produz novas citocinas, induz a proliferação celular e promove a apoptose. Ele próprio é originado por células imunitárias (macrófagos, células NK, linfócitos CD4) e adipócitos. A IL-1 β também é pró-inflamatória e é produzida por macrófagos e monócitos. Está envolvida numa variedade de atividades celulares, como a proliferação, a diferenciação e a apoptose. A IL-6, citocina pró-

inflamatória, tem um papel semelhante. É produzida por macrófagos, células T e adipócitos (Chen *et al.*, 2017).

A angiogénese desempenha um papel importante no desenvolvimento da periodontite e da AR. Este processo é mediado por várias moléculas, incluindo quimiocinas e outras citocinas angiogénicas. A mais potente é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Smolen e Steiner, 2003). Na periodontite, particularmente, a infiltração de células inflamatórias causa dano endotelial e insuficiência microcirculatória, resultando em diminuição da tensão de oxigénio. Esta condição, assim como a atividade de citocinas pró-inflamatórias e das endotoxinas bacterianas estimula a produção do VEGF. O VEGF é secretado pelas células mesenquimais e é reconhecido por recetores específicos presentes nas células endoteliais vasculares. Este fator possui atividade mitogénica, regula a migração de células endoteliais e a permeabilidade vascular, e induz a expressão de proteínas antiapoptóticas nessas células. O VEGF é o fator mais importante envolvido na neovascularização fisiológica e patológica e uma expressão aumentada desta proteína tem sido demonstrada em pacientes com periodontite (Vasconcelos *et al.*, 2016). Também foram encontrados níveis elevados de VEGF no plasma e no líquido sinovial de pacientes com AR e foram descritas correlações entre os níveis séricos de VEGF e os marcadores de inflamação sistémica PCR e VS e o índice de atividade da doença baseado em 28 articulações (DAS 28) (Khodadust *et al.*, 2022).

iv. Processos de destruição de tecidos

O metabolismo ósseo é parte integrante de ambas as doenças, tendo sido estabelecidos os papéis do RANKL e do seu inibidor, a osteoprotegerina (OPG), na reabsorção óssea e nas erosões articulares (Dissick *et al.*, 2010).

Bactérias orais e os seus componentes (por exemplo, LPS) estimulam as células imunitárias inatas, tais como macrófagos e células dendríticas, bem como as células do ligamento periodontal. As células do ligamento periodontal produzem IL-6, que induz a acumulação de células Th17 e células exFoxp3Th17 na mucosa oral. Estas, por sua vez, produzem IL-17, que contribui para a erradicação de bactérias orais através da indução de péptidos antibacterianos e quimioatraentes de neutrófilos nas células epiteliais gengivais. A IL-17 também estimula a reabsorção óssea osteoclástica ao induzir o RANKL nos osteoblastos e nas células do ligamento periodontal. Por outro lado, a OPG, um receptor competitivo para o RANKL e um fator

osteoprotetor chave que desempenha um papel central na homeostasia óssea, é degradada pelas proteases derivadas das bactérias (Tsukasaki *et al.*, 2021).

Outras citocinas inflamatórias, como a IL-1 e o TNF também estimulam as células do ligamento periodontal e os osteoblastos de modo a aumentar o rácio RANKL/OPG, promovendo a erosão óssea osteoclástica (Tsukasaki *et al.*, 2021).

O tecido gengival afetado com periodontite contém uma proporção maior de células B do que de células T. A superatividade das células B pode ter efeitos prejudiciais no periodonto, pois as células B são as células mais eficazes na apresentação de antígenos às células T no tecido gengival afetado com periodontite. Essa apresentação de antígenos pode também causar a libertação excessiva de RANKL ou citocinas capazes de promover a osteoclastogénese (Coat *et al.*, 2015).

Em relação à AR, várias citocinas inflamatórias e células imunitárias estão envolvidas no processo de destruição óssea da AR, entre as quais o RANKL é a mais importante (Cui *et al.*, 2019). Os níveis séricos de RANKL em doentes com AR são significativamente elevados. Alguns estudos relataram que concentração de RANKL nos fluidos sinoviais é significativamente mais elevada em doentes com AR, enquanto o nível de OPG está diminuído (Ainola *et al.*, 2008; Hensvold *et al.*, 2015).

Os neutrófilos representam 80-90% das células do líquido sinovial em pacientes com AR e 80-95% dos leucócitos presentes no fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes com periodontite. O seu influxo maciço, combinado com um tempo de vida prolongado ou uma eliminação deficiente, leva à sua necrose, desgranulação ou formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). As NETs foram encontradas em quantidades abundantes no FGC, em exsudados creviculares purulentos e em biópsias do epitélio da bolsa de pacientes com periodontite. As NETs levam ao aumento e à actividade descontrolada de enzimas libertadas dos grânulos secundários dos neutrófilos, como a elastase, as catepsinas e a proteinase, juntamente com a produção excessiva de espécies reativas de oxigénio. Em conjunto, estes fatores aumentam a destruição da gengiva, do ligamento periodontal e do osso alveolar em doentes com periodontite e do osso subcondral e da cartilagem em doentes com AR. O processo é aumentado pela atividade colagenolítica de MMPs (Koziel e Potempa, 2022).

As MMPs são um grupo de enzimas que são os principais mediadores das proteínas da matriz extracelular e da destruição da membrana basal. O funcionamento correcto das MMPs é importante em processos fisiológicos, como a remodelação de tecidos, o desenvolvimento de ossos e dentes e a cicatrização de feridas (Samborska-Mazur *et al.*, 2020).

As MMPs também são responsáveis por danos nos tecidos se não forem correctamente reguladas. Isto acontece em locais de inflamação crónica onde a actividade desenfreada das MMPs leva à acumulação de uma série de produtos de degradação proteica, derivados do colagénio tipo I, II e III, da vimentina e da PCR. No caso do FGC e do líquido sinovial, foi demonstrado que as MMP-8 e MMP-9 libertadas pela acumulação de neutrófilos degradam as fibras de colagénio que geram neo-epítomos. (Koziel e Potempa, 2022).

v. A hormona prolactina, uma associação possível?

As hormonas desempenham um papel crucial no funcionamento da resposta imunitária e estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento de doenças reumáticas. Atualmente, existe um conjunto considerável de provas sobre a relação entre as hormonas sexuais e as condições autoimunes. Além disso, nos últimos anos, tem havido um crescente interesse científico em explorar a intrincada interação entre hormonas e citocinas que influenciam o metabolismo ósseo, especialmente no campo da reumatologia (Bertoldo *et al.*, 2021).

A prolactina (PRL) é uma hormona neuroendócrina que regula principalmente a lactação, mas também atua como uma citocina com efeitos autócrinos, endócrinos e parácrinos. A PRL é principalmente secretada pela glândula pituitária, além de muitos tecidos e células extra-pituitárias. A PRL libertada pela pituitária e pelas fontes extra-pituitárias é estruturalmente idêntica e liga-se aos mesmos recetores expressos na pituitária, bem como em muitas outras células dos tecidos, incluindo o coração, células do sistema imunitário e osteoblastos. A regulação da PRL extra-pituitária é principalmente específica do local e independente da PRL pituitária. Vários processos biológicos são atribuídos à PRL, como o metabolismo e a imunomodulação; assim, os efeitos biológicos da PRL têm sido associados a doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunitário, como o lúpus sistémico, a esclerose múltipla, o cancro e a periodontite (El-Wakeel, *et al.*, 2023).

O papel da PRL nas reações imunitárias é estimulante, aumenta a capacidade de proliferação das células imunitárias e a produção de citocinas como o TNF- α , o IFN- γ , a IL-12 e a IL-1 β . A PRL regula a maturação das células T CD4+ e CD8+, estimula a geração de células pró-B, promove a auto-reatividade e e reduz a apoptose das células B de transição (El-Wakeel, *et al.*, 2021).

O papel das células B na patogénese da periodontite é bem conhecido, apoiado pela predominância de células B auto-reativas com expressão aumentada de RANKL e de células plasmáticas na periodontite severa. Por outro lado, verificou-se que a deficiência de células B leva a uma melhoria de parâmetros periodontais em pacientes com AR (El-Wakeel, *et al.*, 2021). De facto, a terapia anti-células B, origina uma redução da reabsorção óssea na AR e revela ser benéfica na melhoria da periodontite (Coat *et al.* 2015).

Surarit *et al.*, em 2016, levaram a cabo um estudo com o objetivo de investigarem o papel da PRL na regulação da proliferação e diferenciação dos fibroblastos do ligamento periodontal humano. Para isso, estes foram cultivados em meios de diferenciação com várias concentrações de PRL. O estudo demonstrou que os fibroblastos do ligamento periodontal humano e as células do ligamento periodontal humano primárias que foram extraídas para fins ortodônticos expressaram ambas as isoformas curta e longa do mRNA do recetor da PRL e suas proteínas. Uma incubação com alta concentração de PRL (600 e 1.000 ng/mL) diminuiu modestamente o número de fibroblastos do ligamento periodontal humano. Em contraste, a PRL a um nível não reprodutivo (10 ng/mL) e de gravidez (100 ng/mL) aumentou significativamente vários marcadores de osteogénese, tais como RUNX2, BMP2 e POSTN. Adicionalmente, a formação de nódulos minerais foi induzida, ao passo que a acumulação de proteoglicanos foi reduzida pela PRL, sugerindo que os fibroblastos do ligamento periodontal humano estavam a sofrer uma diferenciação em células pré-osteoblásticas. Os autores concluíram que a presença do recetor da PRL no ligamento periodontal humano, juntamente com a regulação positiva de marcadores osteogénicos induzida pela PRL, sugere fortemente um papel regulador direto da PRL no ligamento periodontal humano e no desenvolvimento do tecido periodontal (Surarit *et al.*, 2016).

Posteriormente, em 2020, El- Wakeel *et al.* investigaram uma possível associação entre a PRL e o desenvolvimento da periodontite, avaliando os seus níveis no FCG antes e após o tratamento periodontal, em comparação com controlos. Os autores detetaram níveis elevados de PRL

estatisticamente significativos no FCG dos pacientes com periodontite em comparação com os controlos. Não encontraram diferença significativa nos níveis de PRL local entre homens e mulheres. Após a realização de raspagem e alisamento radicular verificou-se uma redução significativa dos níveis de PRL, no entanto, estes permaneceram significativamente mais elevados nos pacientes com periodontite (El- Wakeel *et al.* 2020).

Coletivamente, a maioria das pesquisas sugere que os níveis plasmáticos de PRL não estão, em média, elevados na AR. No entanto, é conhecido que os níveis de PRL estão aumentados no líquido sinovial de pacientes com AR ativa em comparação com controlos e que a PRL local é produzida por macrófagos, células T e fibroblastos sinoviais (Tang *et al.*, 2017).

Tang *et al.* sugerem que os níveis sistémicos de PRL, procedentes da pituitária, podem ter um papel menor na patologia da AR devido aos dados inconsistentes que visam os níveis sistémicos de PRL em pacientes com AR. Os investigadores relatam que uma via autócrina/parácrina de PRL que atua localmente nos tecidos sinoviais pode ser mais importante porque está correlacionada com parâmetros clínicos de atividade da doença (Tang *et al.*, 2017). Por outro lado, sabe-se que os níveis séricos de PRL podem ser influenciados por uma série de fatores, como o ritmo circadiano (pico às 2 da manhã), exercício físico, stress emocional ou físico, refeições ricas em proteínas, estimulação mamária e condições patológicas como o prolactinoma, hipotiroidismo e insuficiência suprarrenal (Borba *et al.*, 2019; Macotela *et al.*, 2020).

Recentemente, El-Wakeel *et al.* realizaram um estudo com o objetivo de investigarem os níveis de PRL no FCG, líquido sinovial e soro em pacientes que sofrem de AR moderadamente ativa com e sem periodontite. Também procuraram avaliar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico nesses níveis em comparação com os controlos. Nesse estudo, foram constituídos quatro grupos: grupo (1) pacientes com AR e periodontite; grupo (2) pacientes com periodontite, mas sistemicamente saudáveis; grupo (3) pacientes com AR, sem periodontite; grupo (4) controlos saudáveis. No início do estudo, no FCG dos pacientes com AR e periodontite, o grupo apresentou os maiores níveis médios de PRL, seguido pelo grupo dos pacientes com periodontite, enquanto os grupos 3 e 4 apresentaram valores estatisticamente inferiores aos dos dois primeiros grupos. Os valores séricos mostraram diferença não significativa entre os três primeiros grupos, embora superiores aos controlos saudáveis. O tratamento por raspagem e alisamento radicular reduziu os níveis séricos de PRL e no FCG nos

dois primeiros grupos, bem como os níveis de PRL no líquido sinovial do grupo 1. Não se verificou nenhuma mudança nas pontuações do índice DAS 28 enquanto valores reduzidos de VS foram observados no grupo 1 após este tratamento. Perante os resultados, os autores concluíram que os níveis locais de PRL, no FCG e no líquido sinovial, parecem estar mais ligados ao processo patológico da periodontite e da AR do que os níveis séricos. Para além disso, destacaram que o tratamento periodontal não cirúrgico reduziu os níveis locais de PRL. (El-Wakeel *et al.*, 2023).

3. Impacto do tratamento periodontal na AR e dos tratamentos da AR na periodontite

Wen *et al.*, em 2019, publicaram uma revisão sistemática, em que analisaram estudos sobre os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico na AR. Os investigadores concluíram que a AR, em pacientes com doença periodontal, diminuiu como resultado da realização de tratamento periodontal não cirúrgico. A nível sérico, não foram observadas variações nas IgG anti-PPAD e PAD-4. (Wen *et al.*, 2019). A PPAD é a PAD expressa pela *Porphyromonas gingivalis* e a PAD-4 é o membro endógeno da família PAD, em mamíferos, que está mais estreitamente associado à AR (Shimada *et al.*, 2016).

Anteriormente, noutra revisão sistemática, Kaur *et al.*, em 2014, verificaram a existência de reduções significativas nos níveis de TNF, VS e índice DAS 28 em resposta ao tratamento periodontal (Kaur *et al.*, 2014). Da mesma forma, na revisão sistemática levada a cabo por Silvestre *et al.*, em 2016, os investigadores concluíram que a terapia periodontal levava a uma diminuição significativa do índice DAS 28, e que parâmetros bioquímicos moleculares, como proteína C reativa, IL-6 e TNF- α , tendiam a diminuir após o início do tratamento, embora não de forma significativa (Silvestre *et al.*, 2016).

Estes resultados sugerem que a resposta à terapia periodontal não invasiva resulta numa diminuição local dos mediadores da inflamação, mas a citrulinização das proteínas envolve mecanismos mais complexos. Foi sugerida uma perda de tolerância às proteínas citrulinadas na AR, onde os anticorpos anti-PAD podem desempenhar um papel protetor no desenvolvimento da periodontite em pacientes com AR (Wen *et al.*, 2019).

Em relação aos efeitos do tratamento da AR na periodontite, nomeadamente com as DMARDs, de Molon *et al.*, em uma revisão publicada em 2019, concluíram que os bloqueadores do TNF-

α , utilizados para o tratamento de pacientes com AR, levam a uma redução significativa dos marcadores bioquímicos da doença periodontal, incluindo IL-1 β e IL-8 no FCG de pacientes com periodontite estabelecida. Da mesma forma, o tratamento anti-TNF- α diminui os índices periodontais e os níveis de TNF- α no FCG de pacientes com doença autoimune e periodontite. De acordo com estes autores, os estudos sugerem que a supressão do TNF- α no tratamento da AR também pode ser benéfica na melhoria da doença periodontal (de Molon *et al.*, 2019).

Em relação a outras DMARDs, o tratamento da AR através do inibidor do receptor da interleucina-6, tocilizumab, e do anti-linfócito B, rituximab, também revelou ser benéfico para os tecidos periodontais dos pacientes que apresentavam periodontite. A toma do tocilizumab, foi associada a uma diminuição dos níveis médios do índice gengival, do sangramento à sondagem e da profundidade de sondagem em pacientes com AR e periodontite (Kobayashi *et al.*, 2015). A administração de rituximab também se revelou proveitosa, com uma diminuição significativa da perda de inserção e da profundidade das bolsas, o que indica que a inflamação e o dano ósseo são retardados (Coat *et al.*, 2015).

Por outro lado, o uso prolongado de glucorticoides e anti-inflamatórios não esteroides, no tratamento da AR, está associado à supressão imunológica, conduzindo a alterações orais como a xerostomia e a candidíase. Embora haja evidências provenientes de estudos pré-clínicos e clínicos de que a supressão transitória da resposta imunológica induzida por medicamentos possa atenuar a doença periodontal, a imunossupressão prolongada também está associada a um pior estado da doença periodontal em estudos pré-clínicos e clínicos. Isso reflete-se nos pacientes com AR, pois alguns estudos relatam um pior estado periodontal, enquanto outros estudos demonstram efeitos benéficos do tratamento da AR (DMARDs) no estado da doença periodontal (de Molon *et al.*, 2019).

III. DISCUSSÃO

Entre as ideias abordadas, dos vários artigos consultados, algumas são amplamente aceitas e apoiadas por evidências sólidas, enquanto outras ainda estão sujeitas a debate.

Se vários autores afirmam que existe uma associação estabelecida entre a periodontite e a AR, com uma prevalência mais alta de periodontite em pacientes com AR e um risco aumentado de desenvolvimento de AR em pacientes com periodontite, há inconsistências que ainda existem

e que não foram completamente exploradas ou explicadas (Wen *et al.*, 2019; Bartold e Lopez-Oliva, 2020). Foi referido, anteriormente, que a AR é mais comum em mulheres, enquanto a periodontite é mais frequente em homens. O fenómeno de disparidade da frequência de género não foi investigado com detalhe até ao momento e continua a ser uma questão importante no que diz respeito à associação entre a periodontite e a AR (Bartold e Lopez-Oliva, 2020). Por outro lado, o peso dos fatores hormonais no desenvolvimento da AR permanece controverso e necessita ser explorado (El-Wakeel *et al.*, 2021). A investigação clínica sobre a influência de fatores hormonais femininos na AR tem sido dificultada por definições incertas para as variáveis reprodutivas, como a menopausa precoce ou a menarca. Além disso, a maioria dos estudos não tem levado em conta as interações potenciais entre os vários fatores reprodutivos, com outros fatores ou com as fases do envelhecimento reprodutivo das mulheres (Alpizar-Rodríguez *et al.*, 2017).

Anteriormente, também, foi descrita a presença de muitos mecanismos biológicos comuns, como os perfis imuno-inflamatórios e os níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com AR e periodontite, bem como as reações das células do sistema imunológico, quer na AR, quer na periodontite (Joseph *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2017).

Apesar das afirmações de que a *Porphyromonas gingivalis* e a sua PAD são fundamentais para a história da associação periodontite/AR, há questões críticas que ainda não foram resolvidas. Há relatos de que a concentração de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* e a presença da *Porphyromonas gingivalis* a nível subgingival não diferem entre pacientes com AR com e sem periodontite. Por outro lado, várias outras bactérias periodontais parecem estar presentes em níveis semelhantes em pacientes com AR e em membros de grupos de controlo (Bartold e Lopez-Oliva, 2020).

No que concerne à possível influência da PRL na patogénese da periodontite e da AR, apesar de alguns estudos sugerirem essa possibilidade, os mecanismos subjacentes à expressão pronunciada da PRL nos tecidos periodontais e sinoviais, e em diferentes fases do desenvolvimento da doença, ainda não foram identificados. Além disso, é necessário investigar os possíveis fatores de confusão que afetam a atividade da PRL, tais como o tipo de célula, a concentração de PRL, a duração do estímulo, a isoforma do recetor da PRL e as citocinas no meio (El-Wakeel *et al.*, 2023).

Em relação ao impacto do tratamento periodontal na AR e dos tratamentos da AR na periodontite, quando analisados coletivamente, os dados da maioria dos estudos sugerem que o tratamento da periodontite e a erradicação da *Porphyromonas gingivalis* podem ser uma boa abordagem para prevenir o desenvolvimento da AR. O mesmo parece ser evidente para o tratamento da AR, que tem um efeito benéfico no resultado clínico da periodontite. Em conjunto, estas observações confirmam a associação clínica entre a periodontite e a AR, mas não fornecem provas suficientes de uma relação causal entre estas doenças. Isto deve-se ao facto de ambos os tratamentos visarem a inflamação que é diretamente responsável pela progressão tanto da periodontite como da AR (Koziel e Potempa, 2022).

Por outro lado, ainda no que concerne à influência dos tratamentos, de Molon *et al.* aconselham uma maior cautela na interpretação dos resultados da maioria dos estudos. De acordo com estes investigadores, há que ter em atenção o número limitado de estudos, o reduzido tamanho das amostras populacionais, o facto de algumas variáveis não serem suficientemente consideradas, como é o caso de certos medicamentos usados para tratar a AR poderem mascarar o impacto da AR no desenvolvimento da periodontite, ou ainda a existência de períodos de acompanhamento dos pacientes muito curtos para confirmar os resultados descritos nas investigações (de Molon *et al.*, 2019).

Devido à sua alta prevalência, a periodontite pode representar um importante fator modificável para a incidência e gravidade da AR. Se isso for comprovado, o tratamento da periodontite poderia ser uma opção não farmacológica económica e segura, com benefícios diretos para os pacientes com AR (Bartold e Lopez-Oliva, 2020).

IV. CONCLUSÃO

Os estudos analisados indicam uma associação entre a periodontite e a AR, com uma maior prevalência de periodontite em pacientes com AR e um risco aumentado de desenvolver AR em pacientes com periodontite.

A existência de fatores de risco, processos patológicos e marcadores bioquímicos comuns podem ser responsáveis pela associação entre a periodontite e a AR. A ativação do sistema imunológico e a libertação de citocinas pró-inflamatórias, contribuem para a progressão da destruição dos tecidos em ambas as doenças.

Algumas questões permanecem em aberto, especialmente em relação ao papel específico de certas bactérias periodontais e ao seu impacto na AR. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos biológicos subjacentes a esta complexa associação.

A maioria dos estudos sugere a existência de benefícios do tratamento periodontal sobre a AR e do tratamento da AR sobre a periodontite.

Futuros estudos, utilizando metodologias rigorosas, com maiores amostras populacionais, são necessários para determinar, com precisão, se a prevenção e tratamento da periodontite melhoram o desenvolvimento da AR.

V. BIBLIOGRAFIA

- Ainola, M., Mandelin, J., Liljestrom, M., Kontinen, Y. T., & Salo, J. (2008). Imbalanced expression of RANKL and osteoprotegerin mRNA in pannus tissue of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 26(2), pp. 240-246.
- Alpízar-Rodríguez, D., Pluchino, N., Canny, G., Gabay, C., & Finckh, A. (2017). The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(8), pp.1254–1263.
- Bartold, P. M., & Lopez-Oliva, I. (2020). Periodontitis and rheumatoid arthritis: an update 2012-2017. *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 189-212.
- Bertoldo, E., Adami, G., Rossini, M., Giollo, A., Orsolini, G., Viapiana, O., Gatti, D., & Fassio, A. (2021). The Emerging Roles of Endocrine Hormones in Different Arthritic Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 12, 620920.
- Birkedal-Hansen, H. W. G. I., Moore, W. G. I., Boddien, M. K., Windsor, L. J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo, A., & Engler, J. A. (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 4(2), pp. 197-250.
- Borba, V. V., Zandman-Goddard, G., & Shoenfeld, Y. (2019). Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(6), 101324.
- Bourgeois, D., & Baehni, P. (2002). Surveillance, épidémiologie et maladies parodontales. *Traité d'odontologie*, pp.23-444.
- Bullock, J., Rizvi, S. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., & Ahmed, J. (2018). Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*, 27(6), pp. 501-507.

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, 6034546.

Chang, J., Meng, H. W., Lalla, E., & Lee, C. T. (2021). The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 48(1), pp. 60–75.

Chen, H. H., Chen, D. Y., Huang, L. G., Chen, Y. M., Hsieh, C. W., Hung, W. T., Tang, K. T., & Chen, G. (2020). Association between periodontitis and the risk of inadequate disease control in patients with rheumatoid arthritis under biological treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(2), pp. 148-159.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), pp. 7204-7218.

Cheng L. L. (2021). ACCESS FLAPS MAY RESULT IN GREATER POCKET REDUCTION THAN SUBGINGIVAL DEBRIDEMENT FOR DEEP POCKETS BUT MAY NOT BE BENEFICIAL FOR SHALLOW TO MODERATELY DEEP POCKETS. *The journal of evidence-based dental practice*, 21(3), 101612.

Coat, J., Demoersman, J., Beuzit, S., Cornec, D., Devauchelle-Pensec, V., Saraux, A., & Pers, J. O. (2015). Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology*, 42(9), pp. 817–823.

Cui, M. Y., Li, X., Lei, Y. M., Xia, L. P., Lu, J., & Shen, H. (2019). Effects of IL-34 on the secretion of RANKL/OPG by fibroblast-like synoviocytes and peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *European cytokine network*, 30, pp. 67-73.

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), pp. 4541.

De Pablo, P., Chapple, I. L., Buckley, C. D., & Dietrich, T. (2009). Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 5(4), pp. 218-224.

Deane, K. D., Demoruelle, M. K., Kelmenson, L. B., Kuhn, K. A., Norris, J. M., & Holers, V. M. (2017). Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 31(1), pp. 3–18.

Dissick, A., Redman, R. S., Jones, M., Rangan, B. V., Reimold, A., Griffiths, G. R., Mikuls, T. R., Amdur, R. L., Richards, J. S., & Kerr, G. S. (2010). Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Journal of periodontology*, 81(2), pp. 223-230.

Domínguez-Pérez, R. A., Loyola-Rodríguez, J. P., Abud-Mendoza, C., Alpuche-Solis, A. G., Ayala-Herrera, J. L., & Martínez-Martínez, R. E. (2017). Association of cytokines polymorphisms with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Acta odontologica Scandinavica*, 75(4), pp. 243–248.

Doucet, P., & Lowenstein, M. (2006). Activation de l'ostéoclasie par les endotoxines bactériennes au cours des maladies parodontales. *Médecine/sciences*, 22(6-7), pp. 614-620.

El-Wakeel, N., Hazzaa, H., & Gawish, A. S. (2021). Hypothesis: Rheumatoid arthritis and periodontitis: A new possible link via prolactin hormone. *Medical hypotheses*, 146, pp.110350.

El-Wakeel, N. M., Shaker, O., & Amr, E. M. (2020). Gingival crevicular fluid levels of prolactin hormone in periodontitis patients before and after treatment and in healthy controls. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 22(1), pp. 29–36.

El-Wakeel, N. M., Shalaby, Z. F., Abdulmaguid, R. F., Elhamed, S. S. A., & Shaker, O. (2023). Local gingival crevicular fluid, synovial fluid, and circulating levels of prolactin hormone in patients with moderately active rheumatoid arthritis and stage III and IV periodontitis before

and after non-surgical periodontal treatment—a controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, pp.1-9.

Gehlot, P., Volk, S. L., Rios, H. F., Jepsen, K. J., & Holoshitz, J. (2016). Spontaneous destructive periodontitis and skeletal bone damage in transgenic mice carrying a human shared epitope-coding *HLA-DRB1* allele. *RMD open*, 2(2), e000349.

Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera, D. (2017). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease?. *Periodontology 2000*, 75(1), pp. 152-188.

Haas, A. N., Furlaneto, F., Gaio, E. J., Gomes, S. C., Palioto, D. B., Castilho, R. M., Sanz, M., & Messori, M. R. (2021). New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Brazilian oral research*, 35(Supp 2), e095.

Hajishengallis, G. (2022). Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontology 2000*, 89(1), pp. 9-18.

Hao, C. P., Cao, N. J., Zhu, Y. H., & Wang, W. (2023). The impact of smoking on periodontitis patients' GCF/serum cytokine profile both before and after periodontal therapy: a meta-analysis. *BMC oral health*, 23(1), 60.

Havemose-Poulsen, A., Sørensen, L. K., Bendtzen, K., & Holmstrup, P. (2007). Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology*, 78(3), pp. 475–492.

Hensvold, A. H., Joshua, V., Li, W., Larkin, M., Qureshi, F., Israelsson, L., Padyukov, L., Lundberg, K., Defranoux, N., Saevarsdottir, S., & Catrina, A. I. (2015). Serum RANKL levels associate with anti-citrullinated protein antibodies in early untreated rheumatoid arthritis and are modulated following methotrexate. *Arthritis Research & Therapy*, 17, pp.1-10.

Houle, M. A., & Grenier, D. (2003). Maladies parodontales : connaissances actuelles. *Médecine et maladies infectieuses*, 33(7), pp. 331-340.

Huang, Y., & Ni, S. (2023). Aggregatibacter Actinomycetemcomitans With Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *International dental journal*, S0020-6539(23)00103-X.

Jepsen, K., Sculean, A., & Jepsen, S. (2023). Complications and treatment errors related to regenerative periodontal surgery. *Periodontology 2000*, 10.1111/prd.12504.

Joseph, R., Rajappan, S., Nath, S. G., & Paul, B. J. (2013). Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case–control study. *Rheumatology international*, 33, pp. 103-109.

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), pp.113–122.

Khodadust, F., Ezdoglian, A., Steinz, M. M., van Beijnum, J. R., Zwezerijnen, G. J. C., Jansen, G., Tas, S. W., & van der Laken, C. J. (2022). Systematic review: targeted molecular imaging of angiogenesis and its mediators in rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), pp. 7071.

Kobayashi, T., Ito, S., Kobayashi, D., Kojima, A., Shimada, A., Narita, I., Murasawa, A., Nakazono, K., & Yoshie, H. (2015). Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors. *Clinical and experimental dental research*, 1(2), pp. 63–73.

Kobayashi, T., Murasawa, A., Komatsu, Y., Yokoyama, T., Ishida, K., Abe, A., Yamamoto, K., & Yoshie, H. (2010). Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *Journal of periodontology*, 81(5), pp. 650–657.

Kotsakis, G. A., Javed, F., Hinrichs, J. E., Karoussis, I. K., & Romanos, G. E. (2015). Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 86(2), pp. 254–263.

Koziel, J., & Potempa, J. (2022). Pros and cons of causative association between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Periodontology 2000*, 89(1), pp. 83-98.

Küçükdeveci A. A. (2019). Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 33(5), 101482.

Kumar, L. D., Karthik, R., Gayathri, N., & Sivasudha, T. (2016). Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 79, pp. 52-61.

Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current concepts in the management of periodontitis. *International dental journal*, 71(6), pp. 462-476.

Lee, Y. H., Lew, P. H., Cheah, C. W., Rahman, M. T., Baharuddin, N. A., & Vaithilingam, R. D. (2019). Potential mechanisms linking periodontitis to rheumatoid arthritis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 21(3), pp. 99–110.

Li, R., Tian, C., Postlethwaite, A., Jiao, Y., Garcia-Godoy, F., Pattanaik, D., Wei, D., Gu, W., & Li, J. (2017). Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(12), pp. 1887-1901.

Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*, 9(4), 880.

Macotela, Y., Triebel, J., & Clapp, C. (2020). Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 31(4), pp. 276–286.

Madiba, T. K., & Bhayat, A. (2018). Periodontal disease-risk factors and treatment options. *South African Dental Journal*, 73(9), pp. 571-575.

Marotte, H., Farge, P., Gaudin, P., Alexandre, C., Mougin, B., & Miossec, P. (2006). The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(7), pp. 905–909.

Morel, J., Miossec, P., & Combe, B. (2004). Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC-Rhumatologie-Orthopédie*, 1(3), pp. 218-230.

Oliver, J. E., & Silman, A. J. (2006). Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 35(3), pp. 169-174.

Padyukov, L., Silva, C., Stolt, P., Alfredsson, L., & Klareskog, L. (2004). A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 50(10), pp. 3085–3092.

Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14, pp. 216–248.

Park, E. H., Kang, E. H., Lee, Y. J., & Ha, Y. J. (2023). Impact of early age at menopause on disease outcomes in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study of Korean patients with rheumatoid arthritis. *RMD open*, 9(1), e002722.

Persson, G. R. (2018). Periodontal complications with age. *Periodontology 2000*, 78(1), pp. 185-194.

Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*, 10(11), pp. 2857.

Rodríguez-Lozano, B., González-Febles, J., Garnier-Rodríguez, J. L., Dadlani, S., Bustabad-Reyes, S., Sanz, M., Sánchez-Alonso, F., Sánchez-Piedra, C., González-Dávila, E., & Díaz-González, F. (2019). Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case–control study. *Arthritis research & therapy*, 21, pp. 1-12.

Rodríguez Portal, J. A., López Ramírez, C., & Aguilera Cros, C. (2021). Rheumatoid Arthritis and Tobacco. Artritis reumatoide y tabaco. *Archivos de bronconeumologia*, 57(5), pp.315–316.

Ruiz-Esquide, V., & Sanmartí, R. (2012). Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 8(6), pp.342-350.

Ryan, M. E. (2005). Nonsurgical approaches for the treatment of periodontal diseases. *Dental Clinics*, 49(3), pp. 611-636.

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

Sánchez-Flórez, J. C., Seija-Butnaru, D., Valero, E. G., Acosta, C. D. P. A., & Amaya, S. (2021). Pain Management Strategies in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 35(4), pp. 291–299.

Sandal, I., Karydis, A., Luo, J., Prislowsky, A., Whittington, K. B., Rosloniec, E. F., Dong, C., Novack, D. V., Mydel, P., Zheng, S. G., Radic, M. Z., & Brand, D. D. (2016). Bone loss and aggravated autoimmune arthritis in HLA-DRβ1-bearing humanized mice following oral challenge with *Porphyromonas gingivalis*. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 249.

Sanz, M., Herrera, D., Kerschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP Workshop Participants and Methodological Consultants (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 47 (Suppl 22), pp.4–60.

Schulz, S., Zimmer, P., Pütz, N., Jurianz, E., Schaller, H. G., & Reichert, S. (2020). rs 2476601 in PTPN22 gene in rheumatoid arthritis and periodontitis-a possible interface?. *Journal of translational medicine*, 18(1), 389.

Sharif, K., Sharif, A., Jumah, F., Oskouian, R., & Tubbs, R. S. (2018). Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clinical Anatomy*, 31(2), pp. 216-223.

Shimada, A., Kobayashi, T., Ito, S., Okada, M., Murasawa, A., Nakazono, K., & Yoshie, H. (2016). Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of periodontal research*, 51(1), pp. 103–111.

Silvestre, F. J., Silvestre-Rangil, J., Bagán, L., & Bagán, J. V. (2016). Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 21(3), pp.349-354.

Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, 388(10055), pp. 2023–2038.

Smolen, J. S., & Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Drug discovery*, 2(6), pp. 473-488.

Surarit, R., Krishnamra, N., & Seriwatanachai, D. (2016). Prolactin receptor and osteogenic induction of prolactin in human periodontal ligament fibroblasts. *Cell biology international*, 40(4), pp. 419-427.

Tan, E. M., & Smolen, J. S. (2016). Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *Journal of experimental medicine*, 213(10), pp.1937-1950.

Tang, M. W., Garcia, S., Gerlag, D. M., Tak, P. P., & Reedquist, K. A. (2017). Insight into the Endocrine System and the Immune System: A Review of the Inflammatory Role of Prolactin in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Frontiers in immunology*, 8, 720.

Tsukasaki, M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39, pp. 82-90.

Underner, M., Maes, I., Urban, T., & Meurice, J. C. (2009). Effets du tabac sur la maladie parodontale. *Revue des maladies respiratoires*, 26(10), pp. 1057-1073.

Vasconcelos, R. C., Costa, A.deL., Freitas, R.deA., Bezerra, B. A., Santos, B. R., Pinto, L. P., & Gurgel, B. C. (2016). Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues. *Brazilian dental journal*, 27(2), pp. 117–122.

Wasserman A. M. (2011). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*, 84(11), pp. 1245–1252.

Wen, S., Beltrán, V., Chaparro, A., Espinoza, F., & Riedemann, J. P. (2019). ¿ La periodontitis crónica modifica la morbilidad de la artritis reumatoide?: Aspectos clínicos y moleculares. Una revisión sistemática. *Revista médica de Chile*, 147(6), pp. 762-775.

Yu, B., & Wang, C. Y. (2022). Osteoporosis and periodontal diseases - An update on their association and mechanistic links. *Periodontology 2000*, 89(1), pp. 99–113.