



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Periodontite: uma manifestação oral em pacientes com artrite reumatóide.

Joana Pinheiro Costa Silva Sousa

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Gandra, 31 de maio de 2020



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Joana Pinheiro Costa Silva Sousa

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

**Periodontite: uma manifestação oral em
pacientes com artrite reumatóide.**

Trabalho realizado sob a Orientação de " Mestre Ana Sofia Vinhas"

Declaração de Integridade

Eu, acima identificada, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração do Orientador

Eu, “**Ana Sofia De Abreu Fernandes Vinhas**”, com a categoria profissional de Docente convidada do Instituto de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientadora da Dissertação intitulada “***Periodontite: uma manifestação oral em pacientes com artrite reumatóide***”, do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, “**Joana Pinheiro Costa Silva Sousa**”, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 31 de maio de 2020

O Orientador

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais e irmão, um obrigado por tudo: pelo encorajamento, valores transmitidos, apoio incondicional e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo. Obrigada por sempre fazerem questão de mostrarem o quanto se orgulhavam do meu percurso.

À minha orientadora Mestre Ana Sofia Vinhas, um especial obrigado pela disponibilidade demonstrada, exigência, incentivo e pelo apoio na elaboração desta dissertação.

Ao meu amigo médico IFE Reumatologia SHVV Bernardo Santos por todo o apoio, motivação e por toda a partilha de conhecimento.

Às minhas amigas que estiveram sempre presentes nesta caminhada e aos colegas de turma pelo companheirismo, apoio e força em certos momentos difíceis.

E por fim, à Cespu que me acolheu no meu percurso académico em Medicina Dentária durante 5 anos.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura integrativa sumariando toda a evidência científica, colhida dos artigos incluídos neste trabalho, que põem a hipótese de uma associação entre a Artrite reumatóide e a periodontite. Nesse âmbito foi utilizado como motor de busca a MEDLINE usando a combinação dos seguintes termos: Rheumatoid arthritis, periodontal disease, periodontitis e *Porphyromonas gingivalis*. A pesquisa identificou 1233 artigos, dos quais 21 foram considerados relevantes para este estudo. Esses estudos revelaram que os doentes com periodontite e artrite reumatóide registaram níveis mais elevados de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* comparativamente ao grupo controlo. Estes doentes estariam associados a maior taxa de atividade inflamatória da doença e teriam maiores títulos de anticorpos fator reumatóide e anticorpos anti-proteína citrulinada no sangue periférico.

Em suma, a *Porphyromonas gingivalis* exerce um papel notável no aparecimento clínico da artrite reumatóide, visto que pode modular os anticorpos anti-proteína citrulinada. No entanto, mais estudos serão necessários para esclarecer cabalmente esta interação.

PALAVRAS-CHAVE

Artrite reumatóide; doença periodontal; periodontite; *Porphyromonas gingivalis*.

ABSTRACT

The aim of this study was to conduct an integrative literature review summarizing al scientific evidence collected from the articles included in this work that put the hypothesis of an association between rheumatoid arthritis and periodontitis. It was used the online base Medline using or combination of the following terms: Rheumatoid arthritis periodontal disease, periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. The research identified 1233 studies, of wich 21 were considered relevant for this study. These studies revealed that patients with periodontitis and Rheumatoid arthritis had higher level of antibodies anti-PG compared to the control group. These patients would be associated with higher rate of inflammatory activity of the disease and would have higher antibody titers factor reumatoid antibodies and anti-citrulinated protein antibodies in peripheral blood.

In short, the *Porphyromonas gingivalis* exercise a notable role in clinical appearance of rheumatoid arthritis, since they can modulate circulating anti-citrulinated protein antibodies. However further studies will be needed to clarify this interaction.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; periodontal disease; periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*.

ÍNDICE

Índice de Figuras.....	XII
Siglas e Abreviaturas	XIII
1.Introdução.....	1
2.Materiais e Método	2
3.Resultados.....	4
4.Discussão	7
5.Conclusões	14
Referências Bibliográficas.....	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de fluxo de estratégia de pesquisa utilizada neste estudo

Figura 2: Mecanismos de ação subjacentes às ligações entre a doença periodontal e a patogénese da artrite reumatóide

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACPA- anticorpo anti-proteína citrulinada

AR- Artrite reumatóide

DAS-28- *Score* de atividade da doença-28

DMARDs- fármacos modificadores de artrite reumatóide

ELISA- Ensaio de imunoabsorção enzimática

EULAR-European League Against Rheumatism

HLA-DRB1- antígenos de Histocompatibilidade Humana

IgA- imunoglobulina A

IgG- imunoglobulina G

IgM- imunoglobulina M

PAD- Peptidilarginina deaminase

PCR- Reação em cadeia da polimerase

PG- *Porphyromonas gingivalis*

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a relação entre a artrite reumatóide e a periodontite tem vindo a ganhar cada vez mais interesse. Apesar das suas diferenças etiopatogênicas e de manifestações clínicas díspares, em última análise, o desfecho de ambas traduz-se em destruição óssea e dos tecidos envolventes.(1-4) Ambas se caracterizam por cascatas inflamatórias que conduzem à infiltração de linfócitos T e B, neutrófilos e macrófagos, aumentando per se a produção de citocinas pró-inflamatórias, levando à quebra da tolerância imunológica conduzindo a um aparatoso fenómeno clínico inflamatório – dor, rubor, calor e tumor.(5-8)

A doença sistémica-AR, pode afetar o periodonto e provocar a perda de inserção periodontal e do osso alveolar. Segundo Albandar et al. (2018), a artrite reumatóide encontra-se inserida no grupo de manifestações periodontais de Doenças Sistémicas. Assim, estas manifestações periodontais, podem surgir entre os primeiros sinais da doença, sendo úteis no diagnóstico precoce de ambas as doenças, contribuindo para uma melhoria da condição periodontal e uma melhor qualidade de vida do paciente.(9)

Vários fatores genéticos, como o domínio major de histocompatibilidade ou ambientais, como tabagismo corrente podem contribuir para uma associação não causal entre estas duas doenças, tema esse em foco na literatura científica nos últimos anos.(1,10-12)

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória sistémica, crónica, de etiologia desconhecida, multifatorial, caracterizada por inflamação e destruição articular, está entre as formas mais comuns de poliartrite em adultos. Os dados mais recentes epidemiológicos revelam uma taxa de prevalência de AR de até 1,0% em adultos por todo o mundo, sendo a relação de mulher para homem mais elevada, estimando-se de 3 para 1.(5,13-15)

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que afeta os tecidos que suportam os dentes, incluindo o osso alveolar. É a doença inflamatória crónica mais prevalente na espécie humana, afetando 11% da população adulta global. Etiopatogenicamente está documentado um estado de disbiose do microbioma oral, no qual, as alterações patológicas do periodonto, estão fortemente associadas a um grupo de bactérias

anaeróbias gram negativas, referenciadas como o complexo vermelho, que inclui *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*.(16-19)

Vários estudos sugerem que estes agentes patogénicos associados à periodontite podem, à semelhança do que acontece na doença periodontal, atuar como um possível mecanismo favorecedor do desenvolvimento futuro da artropatia. A sustentar esta hipótese níveis aumentados de imunoglobulina G e A contra estas bactérias que colonizam a mucosa oral são encontradas na articulação sinovial de pacientes reumáticos.(20,21)

Neste âmbito, destaca-se a estirpe *Porphyromonas gingivalis*, com vários estudos que apontam esta bactéria como o elo de ligação entre periodontite e artrite. É o único agente patogénico conhecido que expressa Peptidil arginina deaminase (PAD) que forma a base da hipótese de que a citrulinização proteica mediada pela PAD em bolsas periodontais pode iniciar uma cascata de eventos que culmina na produção de anticorpos proteicos anti-citrulinados (ACPAs) que futuramente irão danificar a membrana sinovial.(16,22,23) A enzima PAD, é responsável pela conversão de arginina em citrulina, sendo este processo chamado de citrulinização. Peptídeos citrulinados servem como auto-antígenos, triggers, que iniciam a produção de autoanticorpos. Esta resposta humoral parece ser específica de doentes que padecem desta artropatia inflamatória.(20,24,25)

A pertinência desta revisão integrativa prende-se com o facto de nos últimos anos vários são os estudos que relacionam o papel desta estirpe bacteriana, habitante da cavidade oral, na etiopatogenia de uma doença sistémica que potencialmente pode afetar qualquer órgão ou sistema, pondo no limite em risco a vida do doente.(26-29)

O objetivo desta revisão será sumariar toda a evidência científica colhida dos artigos incluídos neste trabalho que corroboram a hipótese desta possível e surpreendente relação.

2. MATERIAIS E MÉTODO

A pesquisa bibliográfica foi realizada de acordo com a metodologia PICO (Patient, Interest, Comparison, Outcome), com a finalidade de responder à seguinte questão:

“Porphyromonas gingivalis e Artrite Reumatóide – será a cavidade oral o ponto de partida?”

A pergunta pico responde aos seguintes critérios:

- População: Pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide, com presença ou ausência de periodontite e vice-versa;
- Interesse: Verificar se existe relação causal entre a *Porphyromonas gingivalis* e a artrite reumatóide;
- Comparação: Comparar doentes reumáticos com doença periodontal vs doentes reumáticos sem patologia periodontal;
- Outcome: Doença periodontal ser identificada como fator de risco de desenvolvimento da doença reumática.

A pesquisa foi realizada utilizando a Medline como motor de busca utilizando a combinação dos termos de pesquisa: “Rheumatoid arthritis” Or “periodontal disease” Or “periodontitis” And “*Porphyromonas gingivalis*”. Foram selecionados os artigos de revisão dos últimos 10 anos;

Foram definidos como critérios de inclusão, estudos relacionados com a artrite reumatóide e *Porphyromonas gingivalis*, estudos realizados em humanos, células humanas, pacientes com artrite reumatóide com ou sem periodontite; artigos publicados em língua inglesa desde janeiro de 2009 até 28 de dezembro de 2019. Após a leitura dos títulos e abstracts, foram selecionados os artigos com maior relevância, sendo a leitura integral avaliada individualmente com a finalidade de os artigos serem primordiais para o estudo.

Foram definidos como critérios de exclusão, estudos realizados em animais, estudos realizados em células não humanas, estudos não relacionados com a artrite reumatóide e com a bactéria *Porphyromonas gingivalis* e estudos realizados com mais de 10 anos.

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 1233 artigos, no banco de dados Medline/Pubmed. Depois de ler os títulos e resumos dos artigos, 37 foram excluídos, porque não atenderam aos critérios de inclusão. Os restantes 33 estudos eminentemente relevantes, foram então avaliados, sendo incluídos nesta revisão.

Tendo em conta a finalidade do presente estudo, dos 33 artigos selecionados, 12 artigos foram excluídos por não fornecerem dados abrangentes, ficando assim com 21 artigos, tal como está representado na Fig. 1.

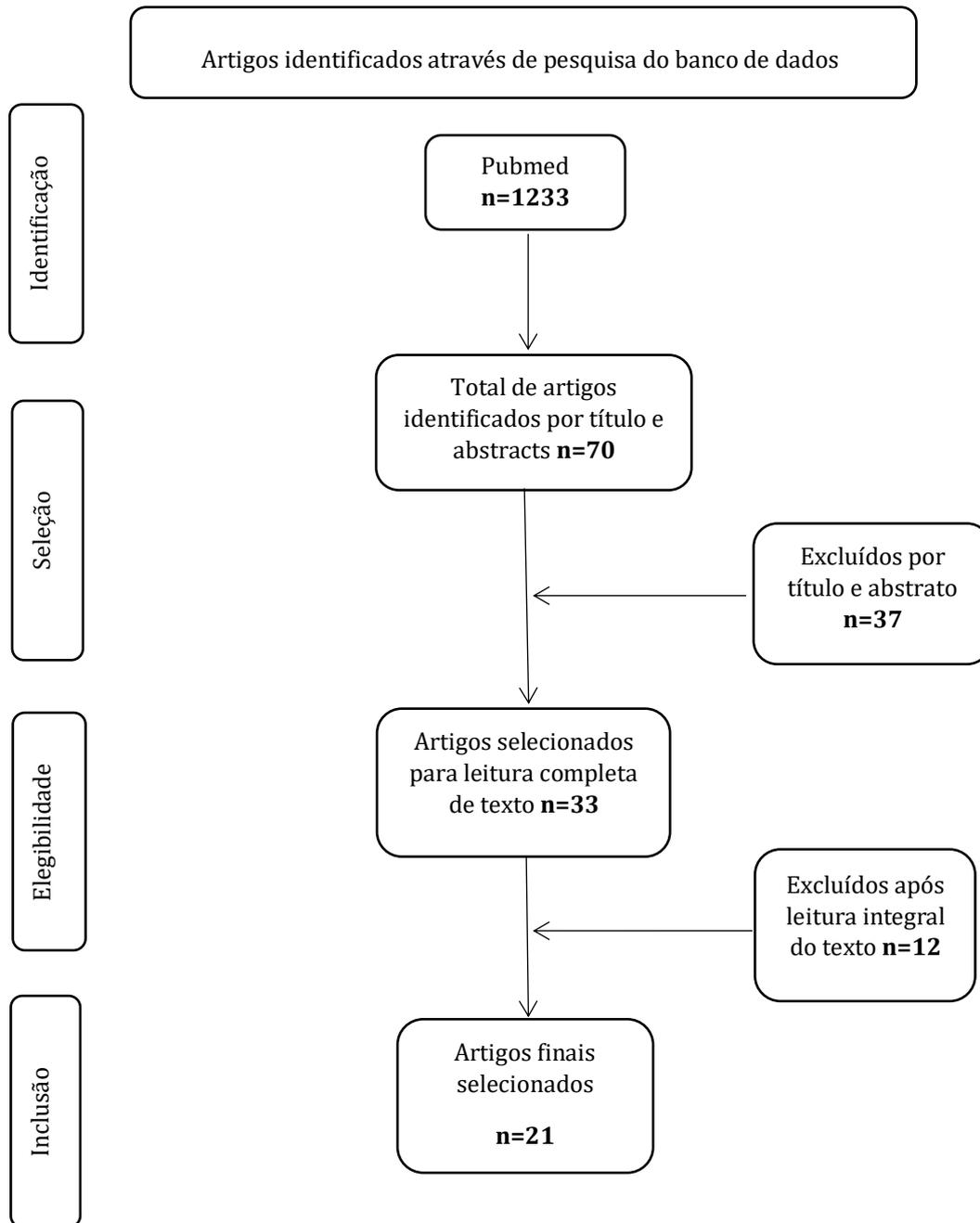


Figura 1. Diagrama de fluxo de estratégia de pesquisa utilizada neste estudo

3. RESULTADOS

Dos 21 artigos selecionados, os principais resultados são descritos da seguinte forma:

- 2 identificaram as estirpes comensais do microbioma subgengival;(24,30)
- 2 investigaram pacientes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), periodontite e os níveis de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* no microbioma subgengival;(13,32)
- 5 artigos avaliaram a função da enzima PAD em ambiente periodontal;(1,31,33-35)
- 6 artigos determinaram se existe relação entre periodontite e *Porphyromonas gingivalis* em doentes com artrite reumatóide;(22,36-40)
- 2 artigos estudaram níveis de anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPAS) e α enolase-citrulina, na associação da artrite com a periodontite;(41,42)
- 2 artigos quantificaram a presença de *Porphyromonas gingivalis* e estabeleceram a correlação da periodontite e da artrite na cavidade oral de fumadores e não fumadores mediante presença ou ausência da bactéria;(43,44)
- 2 avaliaram os níveis séricos de ACPA e níveis de PAD em indivíduos saudáveis e com artrite reumatóide submetidos a tratamento periodontal.(45,46)

Deste modo, os principais resultados são:

O componente bacteriano do microbioma subgengival, diferiu significativamente em pacientes com presença ou ausência de artrite reumatóide, com diversos tipos de condições periodontais, em pacientes fumadores, ex. fumadores e que nunca fumaram.

Os pacientes com artrite reumatóide tiveram níveis elevados de anaeróbios estritos, enquanto que nos controlos (não-AR), foram identificadas maiores quantidades de anaeróbios facultativos. Os pacientes que nunca fumaram e ex-fumadores continham proporções mais elevadas de aeróbios e anaeróbios facultativos, enquanto os fumadores atuais tinham uma maior proporção de anaeróbios. Pacientes com artrite reumatóide tinham uma maior incidência e gravidade de periodontite, comparativamente a pacientes sem artrite reumatóide.(24,30)

A artrite idiopática juvenil, forma de artrite mais comum na faixa pediátrica, foi estudada evidenciando a prevalência de periodontite na maioria dos doentes com este diagnóstico. Adicionalmente, os dois estudos mostraram que a positividade sérica para o ACPA se relacionava com um aumento da probabilidade de desenvolvimento de artropatia.(32) De notar que, apesar da *Porphyromonas gingivalis* ter sido detetada em baixa frequência, altos níveis de anticorpos IgG subclasses *Porphyromonas gingivalis* foram observados nestes pacientes.(13,32)

A presença de PAD foi detetada por imunohistoquímica em tecidos gengivais de pacientes com periodontite.(33) Verificou-se, que o fator de virulência PAD, do patógeno oral da *Porphyromonas gingivalis* é um agente importante na ativação da imunidade inata humana.(33-35) Esta enzima bacteriana, induz uma resposta específica humoral que se manifesta sob a presença de ACPAs, através da autocitrulinação por enzimas PAD ou da citrulinação de outras proteínas bacterianas humanas.(34,35)

Em doentes com artrite reumatóide, observou-se uma maior prevalência e gravidade de periodontite, comparativamente aos pacientes com ausência de artrite.(22,37,39) Os autores documentaram no seu estudo que a periodontite e a artrite reumatóide não dependia da infeção prévia ou colonização subgengival pela *Porphyromonas gingivalis*.(22,37-39) Contrariamente, F. Ceccarelli et al. (2018), e em 2012, Ted R. Mikuls et al. mostraram no seu projeto de investigação que a *estirpe bacteriana* desempenhava um papel importante nos mecanismos patogénicos da inflamação, originando uma doença mais ativa.(36,40) O seu estudo documentou uma associação entre a atividade inflamatória da doença e a presença do microrganismo ao nível da língua.(36)

Os pacientes com artrite reumatóide apresentaram níveis significativamente mais altos de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* e anti-alfa enolase (anti-ENO) do que os pacientes sem artrite reumatóide.(41,42) Verificando-se assim que a citrulinação de alfa-enolase estava relacionada com as estirpes da *Porphyromonas gingivalis*.(41)

Quer a presença de *Porphyromonas gingivalis*, como o tabagismo podem modular os níveis de ACPA. Assim, em indivíduos com periodontite, a infeção por *Porphyromonas gingivalis* pode ser responsável pela indução da produção de anticorpos que posteriormente se depositam no espaço articular conduzindo a

artrite.(44) No entanto, de acordo com Seror et al. (2015) apenas o tabagismo, e não a presença de *Porphyromonas gingivalis*, era responsável pela modulação destes anticorpos circulantes.(43) Deste modo, estes resultados sugerem que a associação da periodontite com a artrite pode estar ligada a outras espécies bacterianas que não a *Porphyromonas gingivalis*, ou a um mecanismo que não seja a citrulinização. No entanto, ambos os estudos obtiveram os mesmo resultados, ou seja, pacientes que nunca tinham fumado em comparação com os que já tinham fumado apresentavam níveis mais elevados de títulos de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis*.(43,44) Os pacientes com artrite reumatóide, antes de serem submetidos a tratamento periodontal apresentaram níveis séricos ACPA IgG e anti-PAD IgG significativamente elevados, comparativamente ao grupo de pacientes sem artrite. Os resultados mostraram que após a realização do tratamento periodontal, apesar da condição periodontal e a atividade da doença (AR) apresentarem melhorias, os pacientes com artrite obtiveram níveis séricos de anti-ACPA IgG, anti-PAD IgG e PAD-4 semelhantes antes e após tratamento.(45)

Relativamente ao estudo de Moe Okada et al. (2013) foram seleccionados 55 pacientes com artrite reumatóide. Vinte e seis doentes reumáticos foram seleccionados e submetidos a tratamento periodontal comparando-os aos restantes 29 que não receberam tratamento – grupo controlo. De acordo com os resultados obtidos por este estudo, o grupo submetido ao tratamento periodontal, apresentou quer uma diminuição significativa da atividade da doença, quantificada pelo DAS-28 3v PCR, quer uma diminuição dos níveis de citrulina.(46)

4. DISCUSSÃO

Ao longo dos artigos, a estirpe bacteriana *Porphyromonas gingivalis* pertencente ao microbioma subgengival foi sendo posta em destaque pelo facto de ser o único agente até à data conhecido, capaz de expressar a enzima PAD responsável pela conversão de arginina em citrulina. Enzima essa, não só desencadeante e perpetuadora de doença periodontal, mas também cada vez mais aceite como estando envolvida na etiopatogenia de doenças sistémicas, como é o caso da Artrite Reumatóide. Deste modo, estas duas patologias foram abordadas de uma forma

bidirecional com a finalidade de avaliar uma possível relação da primeira como favorecedora do desenvolvimento da condição reumática. Adicionalmente, foram estudados os mecanismos responsáveis pelo início da cascata inflamatória, com ênfase para o papel da ativação da imunidade inata humana, tal como se pode observar na figura 2.(31,33-35)

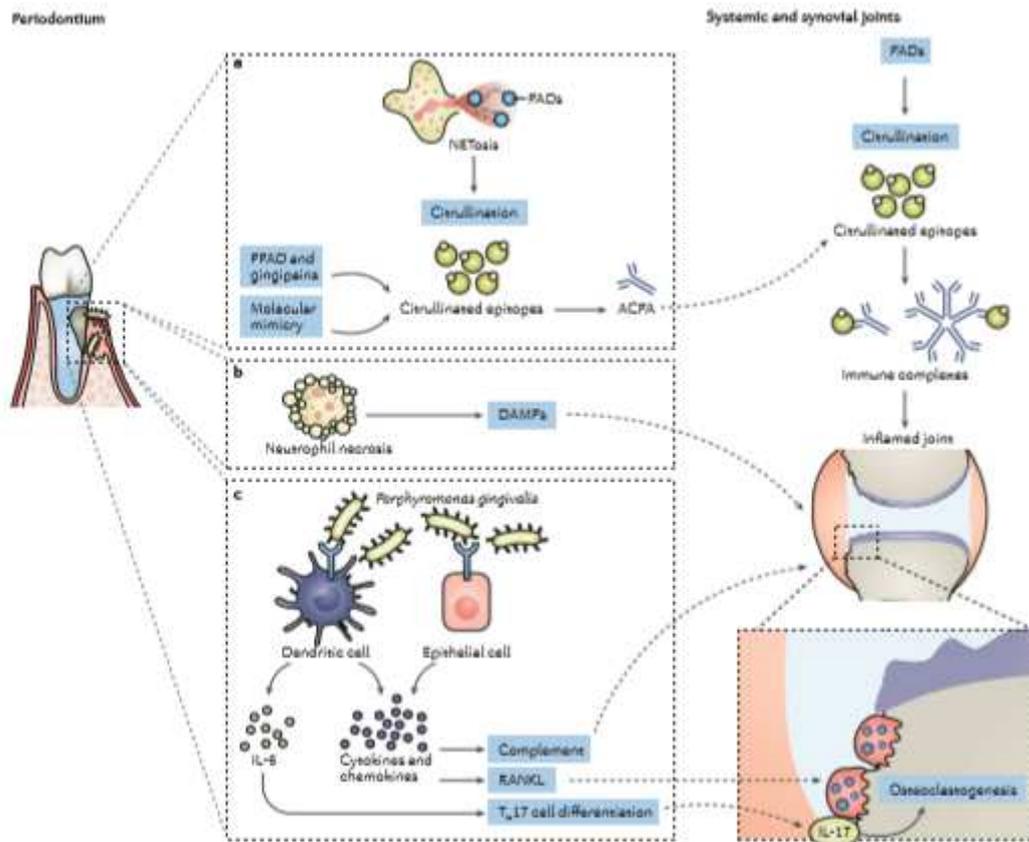


Figura 2: Mecanismos de ação subjacentes às ligações entre a doença periodontal e a patogênese da artrite reumatóide.(16)

Através dos estudos realizados por Quirke et al. verificou-se que a enzima PAD é autocitrulinada, visto que existe uma resposta específica do anticorpo ao péptido citrulina em pacientes com artrite reumatóide.(34,35) No seguimento deste achado, Quirke et al. (2012) avaliaram a presença de anticorpos em péptidos sintéticos que abrangiam o comprimento da PAD com todas as argininas substituídas por citrulinas. O mesmo estudo examinou 284 amostras séricas de pacientes com AR em comparação com 330 doentes com o diagnóstico de osteoartrose primária, que correspondiam ao grupo controlo, utilizando um peptídeo com citrulina (CPP3), juntamente com o seu peptídeo de controlo correspondente contendo arginina (RPP3). Os resultados mostraram que os níveis de anticorpos CPP3 foram

significativamente mais elevados nos pacientes com artrite reumatóide comparativamente ao grupo de controlo. Constatou-se que aproximadamente 15% das amostras séricas de doentes anti-ACPA positivo reagiram preferencialmente com epítópos contendo citrulina. O mesmo não se verificando com o grupo controlo.(34) Mais ainda, as descobertas foram corroboradas por outro estudo, no qual os anticorpos séricos para a PAD se encontravam em níveis mais elevados nos doentes com artrite reumatóide, evidenciando o papel da PAD na quebra de tolerância imunológica.(35)

Em contraste com o supra-exposto, o estudo de König et al. (2015) revelou que a mesma enzima expressa pela *Porphyromonas gingivalis* não sofre o processo de citrulinização. Assim sendo, é incompleta nos domínios n-e-C-terminal, essenciais para a realização da citrulinização. Deste modo, os anticorpos anti-PAD não se relacionavam com os níveis anticorpos anti-ACPA e, por conseguinte, com a atividade da doença. Os níveis de anticorpos anti-PAD estariam significativamente diminuídos em pacientes com periodontite, e por isso, podiam desempenhar um papel protetor para o desenvolvimento de periodontite em pacientes com AR.(31) Vários estudos (Ceccarelli et al.; Hashimoto et al.; Mikuls et al.; Smit et al.) focaram a sua atenção em pacientes com presença e ausência de artrite, assim como, presença e ausência de periodontite.(22,36-40)

Os estudos reportaram que a periodontite era mais comum em pacientes com AR anti-ACPA positivo, comparativamente ao grupo controlo. Adicionalmente, a periodontite estaria associada ao aumento do dano articular.

De notar que os doentes com doença periodontal registaram níveis mais elevados de IgA, IgG e anticorpos anti *Porphyromonas gingivalis* comparativamente ao grupo controlo. Além disso, doentes com patologia oral estariam associados a maior taxa de atividade inflamatória da doença, dado nestes doentes se encontrarem maiores títulos de anticorpos fator reumatóide e anti-ACPA.(22,36-40)

Os investigadores Ceccarelli et al. (2018) quantificaram a presença da estirpe bacteriana na língua dos doentes com AR comparando-os com dois grupos: um de indivíduos com patologia osteodegenerativa e outro de indivíduos saudáveis. O estudo consistiu em duas fases, na primeira fase avaliaram a presença da *Porphyromonas gingivalis* (avaliação qualitativa), enquanto na segunda fase avaliaram a percentagem de *Porphyromonas gingivalis* no biofilme total da língua

(avaliação quantitativa), utilizando um procedimento PCR (procedimento usado para fazer cópias específicas de DNA). Nesta segunda fase, procedeu-se à realização de uma análise microbiológica em 71 pacientes com artrite reumatoide, 28 com periodontite (sem artrite) e 57 casos controlo para quantificar genomas de *Porphyromonas gingivalis* na língua. O grupo de doentes com artrite reumatóide mostrou uma prevalência superior de *Porphyromonas gingivalis*, em comparação aos restantes grupos. Quando se comparou o estado de atividade da doença nos pacientes reumáticos, a estirpe mostrou igualmente estar mais prevalente no subgrupo com mais alta atividade inflamatória. Deste modo, foi encontrada uma correlação significativa entre a taxa de PG no total de genomas de bactérias e o score de atividade de doença – DAS28 3v – nos doentes com artrite reumatóide, demonstrando maior atividade da doença na presença da estirpe bacteriana.

Em pacientes com artrite reumatóide observou-se uma maior prevalência de ACPA em comparação com os pacientes com periodontite e o grupo controlo. No entanto, a análise intra-grupo de doentes reumáticos, não identificou diferenças significativas na prevalência de títulos de ACPA, tendo em conta a presença de *Porphyromonas gingivalis*.(36)

Quanto à potencial influência de fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento e perpetuação de ambas as condições, AR e doença periodontal, destaque para o alelo HLA-DRB1 e hábitos correntes tabágicos. Note-se que a doença reumática em questão, ainda é amplamente aceite pela comunidade científica como sendo uma patologia sistémica inflamatória crónica, multifatorial, de causa única desconhecida. Um dos exemplos disso, é o fumo do tabaco em que se crê que o epítipo partilhado transporta ACPA, induzindo a citrulinização de proteínas no pulmão e desse modo leva ao surgimento da artrite reumatóide, em indivíduos geneticamente predispostos. Adicionalmente, o microbioma oral surge como outro potencial fator ambiental no desencadeamento da autoimunidade.(43,44)

Outro estudo, realizado por Seror et al. (2015) avaliou 694 pacientes com artrite sem exposição a corticoterapia ou DMARD (disease modifyng anti-rheumatic drug). Os resultados mostraram que os títulos de anticorpos anti *Porphyromonas gingivalis*, de ACPA e o FR (fator reumatóide) não diferiram significativamente entre pacientes com artrite e o grupo controlo. Adicionalmente, mostraram que os títulos anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* eram significativamente mais altos entre

os pacientes que nunca tinham fumado em comparação com os pacientes que já tinham fumado. Deste modo, entre os não-fumadores, os elevados níveis de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* foram associados a uma maior prevalência de danos. Esta explicação deve-se ao facto, do tabaco exercer um papel tão importante no desencadeamento da artrite, que numa população de fumadores, pode ultrapassar e encobrir o papel potencial da *Porphyromonas gingivalis*. Assim, o papel da *Porphyromonas gingivalis* só poderia ser identificado numa população não exposta ao tabaco.(43)

De ressaltar, contrariamente aos resultados obtidos por Lappin et al. (2013), Seror et al. (2015), não detetaram qualquer associação de anticorpos anti *Porphyromonas gingivalis* com a artrite, sugerindo assim que a associação de periodontite e artrite pode estar relacionada a outras espécies bacterianas que não a *Porphyromonas gingivalis* ou a um mecanismo que não seja a citrulinação. Por outro lado, embora estando presentes em concentrações baixas, estes anticorpos ACPA, foram identificados em pacientes anos antes do início da artrite reumatóide. Confirmando assim que tanto a presença de *Porphyromonas* como o tabagismo, podem modular os anticorpos circulantes anti-ACPA e, portanto, preceder o aparecimento clínico da artrite reumatóide.(43)

Outro estudo, realizado por Mikuls et al. (2014) demonstrou que pacientes com artrite eram, mais propensos a serem fumadores e mais propensos a serem positivos para HLA-DRB1 (gene associado a uma maior incidência de AR). Englobando 287 pacientes com artrite e 330 no grupo controlo, ambos os grupos foram submetidos a um exame periodontal padronizado. As duas variáveis estudadas foram a presença da *Porphyromonas gingivalis* no biofilme subgingival e positividade para o anticorpo contra a estirpe.

Neste estudo foram relatados, que os casos de artrite estavam mais propensos a aparecerem em pacientes fumadores com periodontite, observando-se um aumento dos títulos de ACPA e de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis*. Deste modo, os resultados apontam para uma possível relação entre a periodontite e o fumo do cigarro no respeitante à reatividade do sistema imunológico e futura apresentação do quadro clínico reumático. Com base neste estudo, não foi observada nenhuma evidencia de interação da periodontite com o fumo do cigarro ou positividade para HLA-DRB1, visto que as associações de periodontite com os níveis de anti-ACPA

eram semelhantes em pacientes nunca fumadores. Também estados de infeção prévia ou de colonização subgingival da *Porphyromonas gingivalis*, não contribuíam para a associação da periodontite com a artrite.

Surpreendentemente, a presença de bactérias subgingivais e a positividade para anticorpos *Porphyromonas gingivalis*, apesar de se encontrarem em maiores títulos em doentes com periodontite, não mostraram diferenças significativas no grupo de doentes reumáticos comparados aos controlos. Ao invés, os investigadores documentaram níveis significativamente elevados de anticorpos circulantes para *F. Nucleatum* nestes doentes reumáticos. De notar que a sua falta de associação com a periodontite, é explicada pelo facto da bactéria ser menos virulenta e apresentar menor evidência de uma ligação etiológica com a doença oral.(22)

Um outro estudo realizado por Smit et al. (2014), avaliou um grupo de 289 adultos em risco para o desenvolvimento de artrite reumatóide. A presença de ACPA e os anticorpos anti-PG são estáveis a longo prazo em pacientes com periodontite não tratada, assim sendo, este estudo teve como objetivo verificar se a presença destes anticorpos são prognósticos para o desenvolvimento desta doença sistémica.

Deste modo, níveis de anticorpos IgG, IgA e IgM contra *Porphyromonas gingivalis* presentes em amostras de sangue periférico foram determinadas pelo método Elisa (teste imunoenzimático que permite a deteção de anticorpos específicos). Foram utilizados, como grupos de referência para os níveis de anticorpos anti-PG indivíduos saudáveis com e sem periodontite. Verificou-se que os níveis de IgA e IgG anti-*Porphyromonas gingivalis* foram mais altos em pacientes com periodontite, no que no grupo controlo. No entanto, os níveis de IgA, IgG e IgM positivos para a *Porphyromonas gingivalis*, registaram valores inferiores em pacientes com artrite, comparativamente a pacientes sem artrite. Desta forma, os autores concluíram que os níveis de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* não são fator de prognóstico para o desenvolvimento de artrite. (38)Os investigadores Hashimoto et al. (2014), realizaram um estudo longitudinal prospetivo que englobou um coorte de 72 doentes reumáticos que nunca tinham sido submetidos a corticosteroides, sendo testada a hipótese da presença da estirpe bacteriana na cavidade oral, ser fator preditivo do desenvolvimento da doença. Os resultados mostraram que pacientes com periodontite se encontravam com maior atividade da doença AR e maior risco de introdução futura de imunossupressores de fundo (por exemplo, como DMARD

de 1ª linha, o uso de metotrexato, segundo recomendações EULAR-2018). No entanto, a presença de *Porphyromonas gingivalis* não foi associada com a atividade inflamatória da doença ou necessidade de escalada terapêutica.(38) Outros estudos realizados pelos investigadores Mikuls et al. (2012) revelaram que concentrações de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* mais elevadas refletiam maior probabilidade de desenvolver suscetibilidade para autoanticorpos seropositivos relacionados com artrite. Os investigadores procuraram examinar a associação da infecção por *Porphyromonas gingivalis* com a presença de autoanticorpos relacionados com a artrite entre indivíduos com maior risco. Estes resultados foram em sentido contrário à hipótese de que a periodontite e a infecção por *Porphyromonas gingivalis* representam somente uma consequência da atividade inflamatória sustentada da doença. Demonstrando assim, que a infecção por PG também pode levar ao desenvolvimento desta artropia inflamatória.(40) Um outro estudo, realizado por Smit et al. (2012) compararam a resposta imune em pacientes com e sem periodontite em relação à presença da *Porphyromonas gingivalis* no microbioma subgengival. Em 95 pacientes com artrite e em 80 controlos saudáveis foi avaliada a condição periodontal.(39) Os pacientes com artrite foram classificados como tendo periodontite leve, moderada (43%) ou severa (27%). Parâmetros como a duração da doença, hábitos tabágicos (atual, antigo ou nunca), a medicação da artrite, incluindo corticoterapia e agentes anti-TNF alfa foram avaliados. Para além da presença de *Porphyromonas gingivalis*, foi avaliada a prevalência de outros agentes patogénicos periodontais, incluído *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Tannerella forsythia* e *Campylobacter rectus*. Nenhum destes agentes patogénicos periodontais identificados, mostrou diferenças quanto à prevalência entre pacientes com e sem artrite. Verificou-se que os pacientes com artrite e periodontite severa apresentaram níveis mais elevados de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* em relação aos pacientes sem artrite, mas com periodontite severa. No entanto, a prevalência subgengival de *Porphyromonas gingivalis* era semelhante entre os doentes com e sem artrite. Em ambos os grupos a *Porphyromonas gingivalis* tinha uma fraca expressão na ausência de periodontite (6 a 12%). Comprovando assim, a importância da conexão das duas doenças para níveis de anticorpos mais elevados contra *Porphyromonas gingivalis*.

Os resultados demonstraram um aumento da prevalência da periodontite em pacientes com artrite, assim como a gravidade da periodontite pareceu estar relacionada com a atividade da doença reumática. No entanto, apesar dos níveis elevados de anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* em pacientes com AR e com periodontite severa, a gravidade da artrite não estava associada às taxas de cultura de *Porphyromonas gingivalis* em pacientes com artrite estabelecida.(39)

Na presente revisão os estudos englobados relativamente a uma possível associação entre a periodontite e a artrite reumatóide apresentam limitações. Primeiro, devido a critérios de inclusão/exclusão da população em estudo, o grupo de doentes nem sempre eram verdadeiramente representativos de todas as formas de apresentação e evolução da doença. Exemplo disso, pacientes com alta atividade da doença não foram incluídos em vários estudos, visto estarem já com medicação de fundo.

Desse modo a amostra globalmente incluída nos artigos prende-se a doentes com formas mais indolentes e menos agressivas da doença.(37,45)

Segundo, a medição de anticorpos Anti-PG incluía diversos tipos de testes, não sendo utilizado um método consensual. Desta forma, os métodos utilizados não são puramente comparáveis podendo induzir falsos-negativos.(43) Terceiro, outros locais orais, como bolsas periodontais ou saliva, não foram avaliadas em termos de microbiota, registando variabilidade inter-individual do uso passado de produtos biológicos capazes de influenciar potencialmente a composição microbiana.(36,45)

Em quarto e último lugar, o número de doentes abrangidos nos estudos, tendo em conta a prevalência desta doença no mundo, doença essa multirracial que abrange praticamente todas as faixas etárias, é um fator limitante na análise dos grupos de doentes, pois não permite verdadeiras amostras homogêneas entre grupos de doentes de cada estudo.(39,40)

5. CONCLUSÕES

Ao longo desta revisão integrativa os artigos dos vários estudos analisados evidenciaram resultados significativos quanto ao notável papel exercido pela estirpe bacteriana *Porphyromonas gingivalis* no aparecimento clínico da artrite reumatóide:

- Esta revisão confirma que existe uma correlação entre periodontite e artrite reumatóide, destacando-se a estirpe *Porphyromonas gingivalis* como possível elo de ligação entre estas patologias crónicas inflamatórias. Doentes com estas duas patologias estariam associados a maior taxa de atividade inflamatória da doença, dado nestes doentes encontrarem-se maiores títulos de anticorpos fator reumatóide e anticorpos anti-ACPA;
- A maioria dos autores constatou que pacientes com o diagnóstico artrite reumatóide, quando comparados com controlos saudáveis, tinham um aumento da prevalência de periodontite, assim como maiores índices de severidade da mesma. O mesmo verifica-se em pacientes com periodontite, estes quando comparados com controlos saudáveis apresentam maior probabilidade no aparecimento e desenvolvimento desta doença sistémica. Em ambas as patologias o carácter inflamatório, microbiológico e imunológico são semelhantes;
- A ação da *Porphyromonas gingivalis*, os efeitos sistémicos da periodontite e a geração de autoantigénios, são mecanismos patogénicos, que sob um fundo imunogenético comum (HLA-DRB1), e em conjunto ou não com fatores de risco conhecidos (hábitos correntes tabágicos), estabelecem a associação entre a periodontite e a artrite reumatóide;
- A natureza exata da associação entre as duas doenças ainda continua por esclarecer, sendo necessários, porém, estudos adicionais com metodologias mais rigorosas e estudos de maior nível de evidência, como por exemplo estudos duplamente cegos randomizados casos-controlos. A periodontite, representada pelo seu trigger já identificado, a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, terá que ser no futuro tida em conta, visto que os presentes estudos não deixam margem para duvida, quanto à existência de ramos de ativação da cascata pró-inflamatória redundantes entre as mesmas, deixando a questão em aberto: Será o ponto de partida para esta doença reumática deformante a cavidade oral?

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laugisch O, Bern C-, Wong A, Koziel J. HHS Public Access. 2017;20(4):675–83.
2. Li R, Tian C, Postlethwaite A, Jiao Y, Garcia-Godoy F, Pattanaik D, et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):1887–901.
3. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. Introduction. 2010;
4. Ziebolz D, Rupprecht A, Schmickler J, Bothmann L, Krämer J, Patschan D, et al. Association of different immunosuppressive medications with periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2018;89(11):1310–7.
5. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(1):8–22.
6. Schulz S, Pütz N, Jurianz E, Schaller HG, Reichert S, Huck O. Are There Any Common Genetic Risk Markers for Rheumatoid Arthritis and Periodontal Diseases A Case-Control Study. *Mediators Inflamm*. 2019;2019.
7. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol*. 2011;82(10):1424–32.
8. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2017;31(1):19–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.001>
9. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45(October 2017):S171–89.
10. Manuscript A, Disease P, Arthritis R. UFRJ, Preventive Medicine - Infectious

- Diseases, Rio de Janeiro, Brazil, 2 Universidade Federal do Rio de Janeiro, Infectious Diseases, Rio de Janeiro, Brazil, 3 Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatrics, Rio de Janeiro, Brazil, 4 Universidade Fe. 2009;64(10):2000.
11. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010;6(12):727–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.139>
 12. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):34–54.
 13. Lange L, Thiele GM, McCracken C, Wang G, Ponder LA, Angeles-Han ST, et al. Symptoms of periodontitis and antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2016;14(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0068-6>
 14. Ayala-Herrera JL, Abud-Mendoza C, Gonzalez-Amaro RF, Espinosa-Cristobal LF, Martínez-Martínez RE. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in patients affected by rheumatoid arthritis and periodontitis. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2018;76(7):520–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1469788>
 15. De Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, Van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe* [Internet]. 2011;17(4):196–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.019>
 16. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017;13(10):606–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>
 17. Lu W, Gu J yu, Zhang Y yao, Gong DJ, Zhu Y ming, Sun Y. Tolerance induced by *porphyromonas gingivalis* may occur independently of TLR2 and TLR4. *PLoS*

- One. 2018;13(7):1–14.
18. Cafferata EA, Jerez A, Vernal R, Monasterio G, Pandis N, Faggion CM. The therapeutic potential of regulatory T lymphocytes in periodontitis: A systematic review. *J Periodontal Res.* 2019;54(3):207–17.
 19. Aliko A, Kamińska M, Bergum B, Gawron K, Benedyk M, Lamont RJ, et al. Impact of *Porphyromonas gingivalis* Peptidylarginine Deiminase on Bacterial Biofilm Formation, Epithelial Cell Invasion, and Epithelial Cell Transcriptional Landscape. *Sci Rep.* 2018;8(1):2–10.
 20. Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011;50(7):1189–93.
 21. Tebloeva LM, Revazova ZE, Fabrikant KG, Dmitrieva LA, Gurevich KG. Differences in immune response to *Porphyromonas gingivalis*. *J Contemp Dent Pract.* 2015;15(5):573–5.
 22. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. NIH Public Access. 2015;66(5):1090–100.
 23. Elkaim R, Bugueno-Valdebenito IM, Benkirane-Jessel N, Tenenbaum H. *Porphyromonas gingivalis* and its LPS differentially regulate the expression of peptidyl arginine deiminases in human chondrocytes. *Innate Immun.* 2017;23(5):468–75.
 24. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R, et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2017;88(4):368–79.
 25. Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: Targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3).
 26. Vitkov L, Hannig M, Minnich B, Herrmann M. Periodontal sources of citrullinated antigens and TLR agonists related to RA. *Autoimmunity* [Internet]. 2018;51(6):304–9. Available from:

<https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1527907>

27. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2010;77(6):537–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.04.015>
28. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: An invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333(1):1–9.
29. Ishida K, Kobayashi T, Ito S, Komatsu Y, Yokoyama T, Okada M, et al. Interleukin-6 Gene Promoter Methylation in Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2012;83(7):917–25.
30. Beyer K, Zaura E, Brandt BW, Buijs MJ, Brun JG, Crielaard W, et al. Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health. *PLoS One*. 2018;13(9):1–18.
31. Woalder. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139–48.
32. Romero-Sánchez C, Malagón C, Vargas C, Torres MF, Moreno LC, Rodríguez C, et al. Porphyromonas gingivalis and IgG1 and IgG2 subclass antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Dent Child*. 2017;84(2):72–9.
33. Human N, Immune I. crossm Neutralize Human Innate Immune Defenses. 2018;9(5):1–15.
34. Quirke AM, Lundberg K, Potempa J, Mikuls TR, Venables PJ. PPAD remains a credible candidate for inducing autoimmunity in rheumatoid arthritis: Comment on the article by König et al. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):e7.
35. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al. Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: A potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):263–9.
36. Ceccarelli F, Orrù G, Pilloni A, Bartosiewicz I, Perricone C, Martino E, et al. Porphyromonas gingivalis in the tongue biofilm is associated with clinical

- outcome in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.* 2018;194(2):244–52.
37. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto T, Yamori M, Asai K, et al. Periodontitis and porphyromonas gingivalis in preclinical stage of arthritis patients. *PLoS One.* 2015;10(4):1–13.
 38. Ndongo-Thiam N, De Sallmard G, Kastrup J, Miossec P. Levels of soluble osteoclast-associated receptor (sOSCAR) in rheumatoid arthritis: Link to disease severity and cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1276–7.
 39. Smit MD, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(5):R222. Available from: <http://arthritis-research.com/content/14/5/R222>
 40. Shelke, A. R. , Roscoe, J. A. , Morrow, G. R. , Colman, L. K. , Banerjee, T. K. , & Kirshner JJ. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688697/pdf/nihms-110443.pdf>
 41. Reichert S, Schlumberger W, Dähnrich C, Hornig N, Altermann W, Schaller HG, et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: A case control study. *J Transl Med.* 2015;13(1):1–10.
 42. Lee JY, Choi IA, Kim JH, Kim KH, Lee EY, Lee EB, et al. Association between anti-Porphyromonas gingivalis or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(1):1–8.
 43. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Schaefferbeke T, Cantagrel A, Minet J, et al. Association of anti-porphyromonas gingivalis antibody titers

- with nonsmoking status in early rheumatoid arthritis: Results from the prospective French cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1729–37.
44. Df L, Apatzidou D, A-m Q, Jp B, Df K, Lappin DF, et al. Influence of periodontal disease , Porphyromonas gingivalis and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. 2013;
 45. Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, et al. Expression of anti-Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontal Res.* 2016;51(1):103–11.
 46. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal Treatment Decreases Levels of Antibodies to Porphyromonas gingivalis and Citrulline in Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis . *J Periodontol.* 2013;84(12):e74–84.