



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Relação entre Periodontite e Artrite Reumatóide: mecanismos patogénicos

Joana Inês de Brito Barata

Orientadora: Professora Doutora Isabel Baptista

Coorientadora: Dra. Daniela Silva

Coimbra, 2016

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Relação entre Periodontite e Artrite Reumatóide: mecanismos patogénicos

Barata J*, Baptista I**, Silva D***

*Aluna do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Professora Auxiliar de Periodontologia do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

***Mestre em Medicina Dentária, aluna do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Avenida Bissaya Barreto, Bloco de Celas

3000-075 Coimbra, Portugal

Tel: +351 239 484 183

Fax: +351 239 402 910

Endereço eletrónico: joana.ines.barata@gmail.com

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Isabel Poiares Baptista, agradeço toda a disponibilidade demonstrada desde o início, o apoio e espírito crítico. É para mim, uma grande referência e é um privilégio tê-la como minha orientadora.

À Dra. Daniela Santos Silva, agradeço por ter impulsionado e facilitado a execução desta monografia. Toda a dedicação, orientação, paciência que demonstrou pelos meus erros, partilha do seu tempo e conhecimento foram imprescindíveis.

À Dra. Catarina Chaves, médica do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pelo apoio na realização das análises microbiológicas.

À Dra. Joana Ferreira, médica do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pela colaboração na construção do caso clínico.

Aos amigos e colegas de curso, pelo apoio, carinho e sorrisos, quando mais eram precisos.

Aos meus pais e irmão, pelo amor, presença e alento constantes.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

1. Introdução

- Periodontite
 - Definição e dados epidemiológicos
 - Manifestações clínicas
 - Etiologia e patogénese
 - Diagnóstico
 - Tratamento
- Artrite Reumatóide
 - Definição e dados epidemiológicos
 - Manifestações clínicas
 - Etiologia e patogénese
 - Diagnóstico
 - Tratamento
- Associação entre Periodontite e Doenças Sistémicas

2. Objetivo

3. Material e Métodos

4. Resultados

5. Discussão

- A Periodontite e Artrite Reumatóide
- Os auto antígenos gerados pelas bactérias
- Os auto antígenos gerados pela inflamação local
- A agressão bacteriana direta
- Os efeitos inflamatórios sistémicos da periodontite
- Fatores de risco comuns
- Análise crítica

6. Caso Clínico de Periodontite associado a Artrite Reumatóide

7. Conclusão

8. Bibliografia

Anexos

Índice geral

Índice de tabelas

Índice de figuras

RESUMO

Introdução: A etiologia da artrite reumatóide, uma doença autoimune sistêmica crônica, caracterizada por inflamação e destruição das articulações, é desconhecida. A periodontite tem sido associada a um risco aumentado da sua incidência. Diversos mecanismos patogênicos de interligação entre as duas doenças estão atualmente em discussão, nomeadamente a presença de autoanticorpos específicos da artrite reumatóide e aspetos relacionados com a microbiologia e resposta inflamatória local e sistêmica, característicos da periodontite.

Objetivo: Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão dos mecanismos patogênicos envolvidos na relação entre a periodontite e a artrite reumatóide, focando-se no papel da citrulinização, carbamilação, inflamação local periodontal, efeitos sistêmicos da periodontite e fatores de risco comuns.

Material e Métodos: Esta pesquisa foi realizada utilizando a combinação dos termos *MesH* de pesquisa: “*Rheumatoid arthritis*’ AND ‘*periodontitis*”, com os filtros na *PubMed*: últimos 5 anos, tipo de artigo: revisão; e na *Science Direct*: últimos 5 anos, tipo de pesquisa: artigo e todos os tipos de acesso.

Resultados: Os artigos publicados até dezembro de 2015 perfizeram o total de 728 artigos. Destes foi lido o título e resumo, e excluídos os estudos não relacionados com artrite reumatóide e periodontite, artigos indisponíveis e repetidos. Da pesquisa inicial, foram incluídos nesta revisão: 12 artigos. Por pesquisa manual foram acrescentados: 12 artigos.

Conclusões: Esta revisão confirma que existe uma correlação entre periodontite e artrite reumatóide. O caráter inflamatório, imunológico e microbiológico são semelhantes, concluindo-se que doentes com artrite reumatóide são mais suscetíveis de desenvolver periodontite e vice-versa. Esta é uma área que requer mais estudos e estudos de maior nível de evidência para determinar os processos bioquímicos envolvidos nesta relação. Concluindo, este conhecimento contribui para o desenvolvimento de medidas que permitam a prevenção e cuidados adequados em pacientes com artrite reumatóide e/ou periodontite.

PALAVRAS CHAVE: Periodontite; Artrite reumatóide; Patofisiologia

ABSTRACT

Introduction: The etiology of rheumatoid arthritis, a chronic systemic autoimmune disease, characterized by inflammation and destruction of joints, is unknown. Periodontitis has been associated with an increased risk of its incidence. Several pathogenic mechanisms linking both diseases are currently under discussion, including the presence of specific autoantibodies in rheumatoid arthritis and aspects related to microbiology, local and systemic inflammatory responses of periodontitis.

Objective: This study aims to review the pathogenic mechanisms involved in the relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis, focusing on the role of citrullination, carbamylation, periodontal local inflammation, systemic effects of periodontitis and common risk factors.

Methods: This research was conducted using a combination of *MesH* terms: "Rheumatoid arthritis" AND "periodontitis" with the filters in PubMed: last 5 years, type of article: review; and in Science Direct: last 5 years, search type: article and all types of access.

Results: The articles published until December 2015 amounted to a total of 728 articles. The title and abstract was read, and was excluded studies not related to rheumatoid arthritis and periodontitis, unavailable and repeated articles. Were included in this review 12 articles by the initial search and 12 articles by manual search.

Conclusions: This review confirms that there is a correlation between periodontitis and rheumatoid arthritis. The inflammatory, immune and microbiological character are similar, concluding that patients with rheumatoid arthritis are more likely to develop periodontitis and vice versa. This is an area that requires more research and with more level of evidence to determine the biochemical processes involved in this relationship. In conclusion, this knowledge contributes to the development of measures to prevention and care in patients with rheumatoid arthritis and / or periodontitis.

KEY WORDS: Periodontitis; Rheumatoid arthritis; Pathophysiology

LISTA DE ABREVIATURAS

DP – doença periodontal

Pg - *Porphyromonas gingivalis*

Pi - *Prevotella intermedia*

Tf - *Tannerella forsythia*

AR – artrite reumatóide

FR – fator reumatóide

Anti-CCP – anticorpos antipeptídeos cíclicos citrulinizados

PAD – peptidil arginina deseiminase

PPAD - *Porphyromonas gingivalis* peptidil arginina deseiminase

ACPA – anticorpos antipeptídeos citrulinizados

MPO – mieloperoxidase

Anti- CarP – anticorpos contra proteínas carbamiladas

NET – rede extracelular de neutrófilos

TNF – fator de necrose tumoral

IL – interleucina

LPS – lipopolissacarídeos

MMP – metaloproteínases da matriz

RANKL – ligando do recetor ativador do fator nuclear *kappa Beta*

OPG – osteoprotegerina

HLA – antigénio leucocitário humano

MHC – complexo maior de histocompatibilidade

SE – epítipo partilhado

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. PERIODONTITE

1.1.1. DEFINIÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A doença periodontal (DP) é definida como o conjunto de doenças inflamatórias que atingem o periodonto e que resulta da interação do biofilme bacteriano com o sistema imunitário do organismo. (Highfield 2009) (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005)

Este conceito abrange condições reversíveis, sem perda de inserção, limitadas aos tecidos gengivais (gengivite), e condições irreversíveis dos tecidos periodontais, com destruição da aderência conjuntiva e do osso alveolar (periodontite), podendo estas reduzir a viabilidade da dentição afetada. Pode afirmar-se que a gengivite e a periodontite são estadios diferentes da mesma entidade clínica. Dependendo da quantidade de placa bacteriana, da sua virulência e do sistema imunitário do hospedeiro, é determinada a progressão da destruição periodontal. (Highfield 2009) (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005)

A doença periodontal apresenta uma alta prevalência, podendo afetar até 90% da população mundial. É uma das patologias crônicas mais comuns, normalmente com início na idade adulta. (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005)

Têm sido documentados *odds ratios* aumentados para doença periodontal severa relativos a certos fatores tais como sexo masculino, raça negra e origem Filipina; idade avançada; estratos socioeconômicos e educacionais baixos; certas condições sistêmicas como diabetes; tabaco e presença de bactérias, como *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Tannerella forsythia* (Tf), integradas na placa subgengival. (Lindhe, Lang et al. 2008)

1.1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas dependem das propriedades agressoras dos microrganismos da placa bacteriana e da capacidade do hospedeiro em resistir à agressão. (Highfield 2009) (Almeida, Pinho et al. 2006)

Na generalidade, consoante o tipo de periodontite, agressiva ou crônica, esta pode ser manifestada por: hemorragia espontânea ou à sondagem, profundidades de sondagem superiores a 3 mm, supuração, perdas ósseas verticais ou horizontais, recessão gengival, lesões periodontais com envolvimento de furca e pode gerar dor, halitose, mobilidade ou migração dentária, desconforto ou mesmo perda da peça dentária. (Highfield 2009) (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005)

1.1.3. ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

A etiologia da DP é multifatorial, sendo que a placa bacteriana desempenha uma função essencial na etiopatogénese desta infeção. Relativamente à periodontite, pode estabelecer-se que o fator etiológico primário é a existência de microrganismos patogénicos, como: *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e espiroquetas. Mas existem também fatores secundários ou de risco, que codeterminam o início, a progressão e a expressão clínica da doença periodontal. Estes podem ser não alteráveis ou

genéticos (existência de deficiências, polimorfismos, a raça, sexo e idade) ou alteráveis (tabaco, stress, diabetes, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, dieta ou a toma de determinados fármacos). (Van Dyke and Dave 2005)

A patogénese da doença periodontal está então relacionada com a resposta do hospedeiro face à presença crónica de placa bacteriana, daí que esta seja considerada o fator iniciador. No entanto, os fatores secundários apresentam igual relevância, uma vez que têm o potencial para modificar a suscetibilidade à doença, a microbiologia da placa bacteriana, a apresentação clínica, a sua progressão e a resposta ao tratamento. (Van Dyke and Dave 2005)

A fisiopatologia da periodontite foca-se na resposta inata e adaptativa do hospedeiro, que atua no sentido de isolar o foco de infeção, causando a destruição progressiva dos tecidos periodontais. (Dentino, Lee et al. 2013)

O reconhecimento dos antígenos e produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos e peptidoglicanos, pelos recetores *toll-like* das células do hospedeiro, ativam neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos, que vão produzir mediadores inflamatórios e metaloproteínases, culminando na destruição do colagénio e reabsorção óssea. (Highfield 2009) (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005)

Se a resposta desencadeada não consegue eliminar adequadamente o estímulo microbiano, estabelece-se um processo inflamatório crónico com degradação progressivamente mais extensa dos tecidos periodontais, característico da periodontite. (Highfield 2009) (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005)

1.1.4. DIAGNÓSTICO

O correto diagnóstico das doenças periodontais só é possível com uma rigorosa recolha de dados através da anamnese, exame periodontal e exame radiográfico. (Highfield 2009) (Periodontology 2015)

A classificação proposta pela *American Academy of Periodontology* (2015) distingue a periodontite nas formas crónica e agressiva, baseando-se em vários fatores clínicos, nomeadamente a idade do início, a taxa de progressão, o padrão de destruição, o grau de inflamação, a quantidade de placa bacteriana e cálculos. Tanto numa como noutra forma, a periodontite pode ser diferenciada quando à localização, localizada ou generalizada. A periodontite crónica é distinguida em localizada ou generalizada, consoante afete menos ou mais de 30% dos locais afetados, respetivamente. A periodontite agressiva é considerada localizada se afeta os primeiros molares ou incisivos, com perda de suporte interproximal em pelo menos dois dentes permanentes, um dos quais é o primeiro molar, e não envolvendo mais do que dois dentes que não primeiros molares ou incisivos. É considerada generalizada quando se verifica a perda de suporte interproximal generalizado, afetando pelo menos três dentes permanentes que não molares ou incisivos. A periodontite pode ser também sub-classificada quanto à severidade, sendo considerada leve, moderada ou grave no caso da perda do nível clínico de inserção ser inferior ou igual a 2mm, inferior a 5mm e superior ou igual a 5mm, respetivamente. (Periodontology 2015)

1.1.5. TRATAMENTO

Como referido anteriormente, a gengivite é uma patologia reversível e a sua resolução passa pela eliminação e redução dos fatores causais, o que permite o fim dos sinais inflamatórios e a recuperação dos tecidos gengivais. (Pihlstrom 2001)

O tratamento para a periodontite é mais complexo, podendo ser dividido em duas categorias: procedimentos impeditivos da progressão da doença e procedimentos regenerativos das estruturas destruídas pela doença. (Pihlstrom 2001)

O plano de tratamento inclui quatro fases: sistémica, higiénica, cirúrgica e de suporte. A fase sistémica inclui a realização de uma detalhada história médica, com o objetivo de avaliar o impacto das doenças sistémicas e do seu tratamento na intervenção e saúde periodontal. A fase higiénica visa a eliminação da placa bacteriana, através do tratamento periodontal básico: instrução e motivação higiénica, destartarização e raspagem radicular; exodontia dos dentes com prognóstico impossível; tratamentos restauradores, endodônticos e protéticos provisórios. A fase cirúrgica surge após a avaliação do sucesso do tratamento causal, sendo imperativa a cooperação do paciente. O objetivo desta fase é a correção dos defeitos periodontais e também a eliminação das bolsas. Por fim, a fase de suporte pretende levar a cabo o tratamento de manutenção de forma a prevenir ou minimizar a progressão da doença e a sua recorrência. (Pihlstrom 2001)

A elaboração de um plano de tratamento requer, como em qualquer outra especialidade médica, uma detalhada anamnese e registo das observações. Deste modo é essencial averiguar condições sistémicas que, segundo a literatura, têm grande possibilidade de interação com as doenças periodontais, adotando precauções especiais nestes pacientes, que podem estar concomitantemente a receber tratamento para essas condições. (Pihlstrom 2001)

1.2. ARTRITE REUMATÓIDE

1.2.1. DEFINIÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A artrite reumatoide (AR) caracteriza-se por ser uma patologia inflamatória, crónica, autoimune, sistémica e progressiva com etiologia ainda desconhecida. Causa danos progressivos no sistema musculoesquelético, envolvendo preferencialmente a membrana sinovial das pequenas e grandes articulações, levando a dor, deformidades e até mesmo destruição óssea e cartilaginosa irreversíveis. (Mota, Laurindo et al. 2010) (Lee and Weinblatt 2001) (Singh, Furst et al. 2012)

Esta doença inflamatória crónica atinge aproximadamente 0,5% a 1% da população mundial, predominando duas a três vezes mais o sexo feminino, podendo atingir todas as faixas etárias mas com maior prevalência entre os 40-60 anos. (Mota, Laurindo et al. 2010) (Reumatologia 2013)

1.2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares e como se trata de uma doença sistémica, sintomas gerais como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda de peso podem preceder ou acompanhar as manifestações articulares. (Lee and Weinblatt 2001, 2013)

As principais características desta patologia são: o acometimento poliarticular, a rigidez matinal e a artrite em mãos e punhos, simétrica e cumulativa. Para além destas manifestações surgem as diretamente associadas à inflamação, como: dor, edema e limitação dos movimentos das articulações afetadas. (Reumatologia 2013)

As manifestações extra-articulares são mais comumente observadas em pacientes com doença grave e poliarticular, serologia positiva para o Fator Reumatóide (FR) ou anticorpos anti-peptídeos cíclicos citrulinizados (Anti-CCP) e com nódulos reumatóides. As manifestações mais frequentes podem afetar os sistemas cutâneo, ocular, pleuropulmonar, cardíaco, hematológico, neurológico e osteometabólico. (Lee and Weinblatt 2001, 2013)

Quando estão associadas comorbidades envolvendo outros órgãos, a gravidade da doença é maior, diminuindo a qualidade de vida destes doentes, com acréscimo das condicionantes de mobilidade e deficiência funcional, e redução da esperança média de vida em cinco a dez anos. (Marques, Cruz et al. 2015) (Roma, de Almeida et al. 2014) (Bértolo, Brenol et al. 2007)

Além dos problemas relacionados com a inflamação, os pacientes com AR também acabam por sofrer de problemas psicológicos, como ansiedade e depressão. Estudos demonstram que a evolução da AR está intimamente relacionada com o aumento da ansiedade e da depressão, com uma prevalência de 13% a 47%. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realizar as suas atividades tanto da vida diária, como profissional, com um impacto económico e social significativo para o paciente e para a sociedade. (Mota, Laurindo et al. 2010) (Marques, Cruz et al. 2015) (Bértolo, Brenol et al. 2007)

1.2.3. ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

Ainda se desconhece a etiologia exata da AR, mas pensa-se depender da interação de uma série de fatores ambientais, genéticos e distúrbios do sistema imunológico. (Dixon and Symmons 2005)

A identificação de autoanticorpos e citocinas no soro muitos anos antes do diagnóstico de AR conduziu à conceção de que o desenvolvimento de AR ocorre em fases distintas. Neste modelo de desenvolvimento da AR há uma primeira fase assintomática, em que o indivíduo com risco genético é exposto a um fator de risco ambiental, seguido por uma fase, igualmente assintomática, de ativação imunitária, com produção de autoanticorpos e marcadores inflamatórios. Numa terceira fase surgem os sintomas articulares, não estando a artrite claramente definida e os marcadores de inflamação são também detetados. Finalmente, numa última fase, surgem os sinais inflamatórios, e que ao longo do tempo evoluem até ser classificado como AR por critérios estabelecidos, como os critérios do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia contra o Reumatismo. (Karlson and Deane 2012)

A patogénese da AR é atribuída a uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais e a repetida ativação das respostas inata e adaptativa do sistema imunológico, culminando numa hiperplasia sinovial e destruição óssea, com edema e deformidade das articulações, e sinais de inflamação sistémicos. (Picerno, Ferro et al. 2015)

Estudos epidemiológicos apresentam como fatores de risco ambientais para a AR: tabaco, exposição à sílica e comorbidades (como a periodontite). São necessários mais estudos para obter os mecanismos específicos da interação gene-ambiente. (Karlson and Deane 2012, van Beers-Tas, Turk et al. 2015)

1.2.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos e exames complementares, como achados laboratoriais e radiográficos, ou seja não existe nenhum teste isolado, laboratorial, imagiológico ou histopatológico, que confirme o diagnóstico. (Reumatologia 2013)

É necessário fazer o diagnóstico diferencial com algumas patologias, como infecções virais, bacterianas ou fúngicas, espondiloartrites, doenças reumáticas sistêmicas, artrites microcristalinas, doenças endócrinas, neoplásicas, entre outras, como osteoartrite, hemocromatose, amiloidose, sarcoidose e doença do soro. (Reumatologia 2013)

É importante diagnosticar a AR sobretudo na sua fase inicial para assim diminuir o risco de evolução com inflamação persistente e dano articular progressivo. Apesar de não haver características que distingam as diversas artrites na sua fase inicial, não se definindo quando é que esta se desenvolve como uma entidade própria distinta de outras doenças articulares, esta fase poderia ser considerada uma “janela de oportunidade terapêutica”. (Mota, Laurindo et al. 2010, 2013) (Bértolo, Brenol et al. 2007) (Mota, Cruz et al. 2013)

A generalização do conceito de AR inicial ou precoce e da existência de uma “janela de oportunidade terapêutica”, período de tempo no qual a instituição de terapia adequada para a doença determinaria melhoria clínica, defendem a ideia de que diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença. (Mota, Laurindo et al. 2010)

Na avaliação inicial do doente com suspeita de AR, além de uma história e exame físico detalhados, devem ser analisados sintomas da atividade da doença, estado funcional, evidências objetivas de inflamação articular, problemas mecânicos articulares, presença de comprometimento extra-articular e de lesão radiográfica. (Bértolo, Brenol et al. 2007, Reumatologia 2013)

A avaliação da atividade da doença realiza-se através da contagem do número de articulações dolorosas e do número de articulações edemaciadas, provas de atividade inflamatória (velocidade de sedimentação, proteína-C-reativa, hemograma), níveis de FR e Anti-CCP, avaliação da intensidade da dor, avaliação da mobilidade articular e da capacidade funcional. Esta deve ser feita periodicamente e o exame radiográfico deve ser repetido, a critério clínico, para avaliar a progressão ou não da doença. (Bértolo, Brenol et al. 2007, Reumatologia 2013)

A orientação para diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia contra o Reumatismo (2010), em que se avalia, com a posterior atribuição de pontos, os seguintes critérios de diagnóstico: duração dos sintomas, distribuição das articulações afetadas, serologia da FR e Anti-CCP, velocidade de sedimentação e proteína C-reativa. (Aletaha, Neogi et al. 2010)

1.2.5. TRATAMENTO

O tratamento de pacientes diagnosticados com AR deve ser iniciado o mais brevemente possível, com o objetivo de reduzir a atividade inflamatória da doença e até mesmo a remissão dos sintomas, visando a prevenção e controlo da lesão articular, da incapacidade funcional e diminuindo a dor. O objetivo final do tratamento é a remissão completa da doença, porém raramente é alcançado,

passando assim apenas pela maximização da qualidade de vida dos doentes. (Singh, Furst et al. 2012) (Bértolo, Brenol et al. 2007) (de Almeida, Pontes et al. 2015)

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico, a cronicidade da AR faz com que intervenções voltadas para a educação e autogerenciamento da doença favoreçam o tratamento e aumentem a adesão e eficácia da abordagem precoce. Para além do apoio psicossocial, os doentes devem ser estimulados a praticar exercício físico e tanto a fisioterapia como a terapia ocupacional são benéficas para que estes possam continuar a exercer atividades da vida diária. (Bértolo, Brenol et al. 2007) (Mota, Cruz et al. 2013, de Almeida, Pontes et al. 2015)

Nos últimos vinte anos, a terapia da AR passou por intensas mudanças, reflexo tanto da modificação do paradigma da abordagem terapêutica, como da introdução de novos fármacos modificadores do curso da doença, incluindo os fármacos modificadores da resposta biológica. (Mota, Laurindo et al. 2010)

A terapêutica do paciente varia de acordo com o estágio da doença e a sua gravidade. A terapêutica passa não só pela educação do paciente e terapia física e ocupacional referidas, como pelo recurso aos anti-inflamatórios não esteroides, associados ou não a glicocorticóides, para o controlo dos sintomas, e uso de fármacos modificadores do curso da doença. (Bértolo, Brenol et al. 2007, Singh, Furst et al. 2012)

As intervenções cirúrgicas podem também ser opção, especialmente em pacientes com muita dor e limitação funcional, devido a alterações estruturais ou mecânicas, estando mesmo aconselhados testes de avaliação de qualidade de vida para avaliação da indicação cirúrgica dos pacientes. (Singh, Furst et al. 2012) (Bértolo, Brenol et al. 2007)

1.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇAS SISTÉMICAS

A doença periodontal, com especial atenção para a periodontite, tem vindo a ser associada a diversas patologias sistémicas. A evidência científica já provou que a periodontite pode ser uma manifestação de determinadas doenças, mas esta associação vai mais para além desta relação, uma vez que se tem demonstrado que patologias sistémicas podem influenciar a severidade da DP, ou a periodontite pode afetar a patogénese das doenças a nível sistémico. (Almeida, Pinho et al. 2006) (Herrera Pombo, Goday Arno et al. 2013) (Kim and Amar 2006) (Slots 2013) (Cullinan and Seymour 2013) (Otomo-Corgel, Pucher et al. 2012)

As patologias sistémicas mais referidas na literatura científica incluem: doença cardiovascular, diabetes, complicações obstétricas, como partos prematuros e baixo peso à nascença, problemas pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crónica e pneumonia, osteoporose e artrite reumatoide. (Almeida, Pinho et al. 2006) (Herrera Pombo, Goday Arno et al. 2013) (Kim and Amar 2006) (Otomo-Corgel, Pucher et al. 2012)

A evidência científica defende que esta associação pode ser o resultado de vários mecanismos fisiopatológicos, quer por ação direta da infeção, quer pelo estado inflamatório sistémico e/ou pela mimetização molecular, porém ainda não existem conclusões definitivas. (Kim and Amar 2006)

Como se tratam de doenças bastante prevalentes, tanto a periodontite, como as sistémicas associadas, é fundamental continuar a estudar os mecanismos patofisiológicos que têm em comum.

O objetivo último será avaliar se é possível através do tratamento periodontal diminuir a prevalência ou severidade destas, não descurando a ideia de que a prevenção é tão importante como o tratamento. Para além deste facto, o plano de tratamento poderá necessitar de ajustes na presença concomitante de doença periodontal e determinada condição sistémica. (Herrera Pombo, Goday Arno et al. 2013) (Slots 2013)

Em suma, a confirmação científica destas relações torna-se desafiante devido à cronicidade destes problemas e à sua natureza complexa e multifatorial. Contudo, o potencial efeito preventivo de uma intervenção dentária, como cuidados de higiene oral diferenciados nos pacientes com estas condições sistémicas, justifica o esforço para determinar se existe e como se desenvolve essa relação causal. (Jeffcoat, Jeffcoat et al. 2014)

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é rever os mecanismos patogénicos envolvidos na relação entre a periodontite e a artrite reumatóide, focando-se no papel da citrulinização, carbamilação, inflamação local periodontal, efeitos sistémicos da periodontite e fatores de risco comuns.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para a pesquisa bibliográfica desta monografia foram utilizadas duas bases de dados *online*: *PubMed* e *Science Direct*, procurando identificar todos os artigos pertinentes acerca do tema.

Esta pesquisa foi realizada utilizando a combinação dos termos *MesH* de pesquisa: “*Rheumatoid arthritis*’ AND ‘*periodontitis*”, com os filtros na *PubMed*: últimos 5 anos, tipo de artigo: revisão e na *Science Direct*: últimos 5 anos, tipo de pesquisa: artigo e todos os tipos de acesso.

A pesquisa respeitou os seguintes critérios de inclusão: publicações em língua inglesa ou portuguesa, com ano de publicação compreendido entre 2005 e 2015, artigos publicados até dezembro de 2015, todo o tipo de estudos e análise do respetivo conteúdo científico. E os critérios de exclusão foram: estudos em animais e estudos *in vitro*.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os artigos publicados até dezembro de 2015 perfizeram o total de 728 artigos. Destes foi lido o título e resumo, e excluídos os estudos não relacionados com artrite reumatóide e periodontite, artigos indisponíveis e repetidos. Depois da leitura integral dos artigos, foram excluídos 7 artigos, por não cumprirem os critérios de inclusão determinados (Anexo 1, Tabela A). Da pesquisa inicial, foram incluídos nesta revisão: 12 artigos. Por pesquisa manual foram acrescentados: 12 artigos (fig. 1).

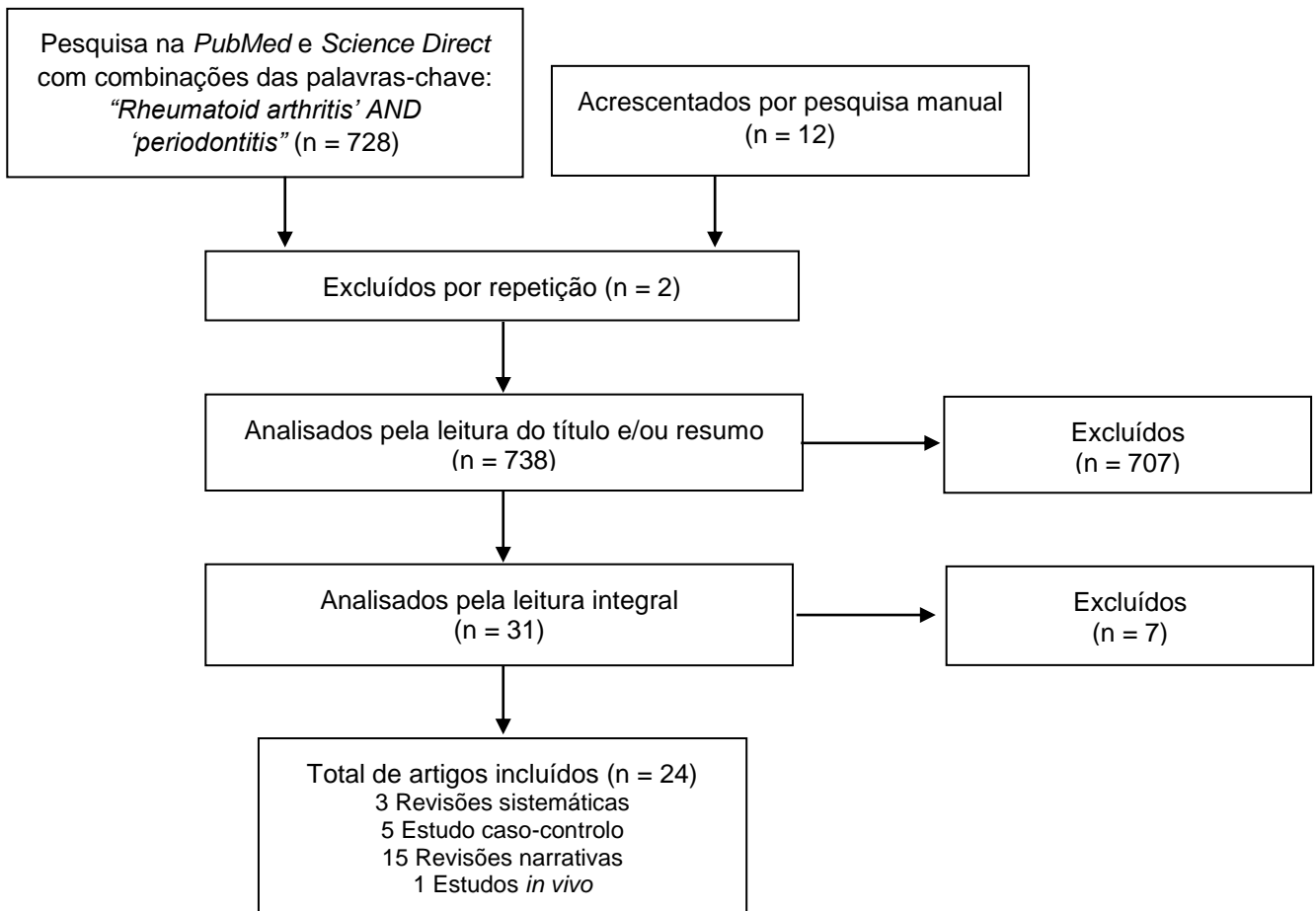


Figura 1 – Prisma flow ilustrando a metodologia de seriação da pesquisa bibliográfica realizada

De seguida, são apresentadas algumas conclusões de maior relevância da bibliografia em estudo (Tabela I – artigos incluídos na revisão).

Tabela I – Resultados mais relevantes dos estudos analisados.

Autor	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Conclusões
Pesquisa inicial				
Araújo <i>et al.</i> 2015	Revisão sistemática	Rever a relação entre AR e periodontite, considerando aspetos epidemiológicos, a influência dos mediadores inflamatórios e a microbiologia.	Publicações de 2002 a 2015	Confirma-se a correlação entre as patologias, já que ambas apresentam características em comum e resultam de um desequilíbrio das respostas imunoinflamatórias.
Javed <i>et al.</i> 2014	Revisão sistemática	Aferir quais as citocinas presentes no líquido crevicular de pacientes com periodontite crónica e AR.	Publicações de 1991 a 2013	Os níveis de citocinas pró-inflamatórias são superiores em pacientes com ambas as patologias.
Kobayashi <i>et al.</i> 2015	Revisão narrativa	Avaliar o papel das citocinas na relação entre periodontite e AR.	Publicações sem restrições cronológicas	Existe relação entre as duas patologias, que pode ser explicada pela semelhança de respostas do hospedeiro.
Leech <i>et al.</i> 2015	Revisão narrativa	Avaliar o impacto da PPAD no sistema imunitário.	Publicações sem restrições cronológicas	A PPAD tem implicações relevantes no desenvolvimento da AR, assim como o tabaco, como fator de risco partilhado entre periodontite e AR.
Bright <i>et al.</i> 2015	Revisão narrativa	Avaliar qual a associação entre AR e periodontite estabelecida pela citrulinização e carbamilação.	Publicações sem restrições cronológicas	A citrulinização, carbamilação e anticorpos associados produzidos na periodontite influenciam a patogénese da AR.
Cooper <i>et al.</i> 2013	Revisão narrativa	Avaliar a influência dos neutrófilos na imunidade inata e a sua relação com a periodontite.	Publicações sem restrições cronológicas	A NET têm implicações na patofisiologia da periodontite e na sua relação com outras doenças inflamatórias crónicas, como a AR
Holers 2013	Revisão narrativa	Avaliar a correlação entre periodontite e AR, como doenças autoimunes.	Publicações sem restrições cronológicas	Verifica-se a correlação entre as patologias pelas alterações imunes comuns. O estudo destes mecanismos de associação é promissor para desenvolver estratégias terapêuticas.

Farquharson <i>et al.</i> 2012	Revisão narrativa	Apresentar os mecanismos patofisiológicos comuns entre AR e periodontite.	Publicações sem restrições cronológicas	O estudo destes mecanismos de associação é promissor para desenvolver estratégias terapêuticas.
Smit <i>et al.</i> 2011	Revisão narrativa	Apresentar as possíveis interações entre AR e periodontite, nomeadamente as associadas a <i>P.Gingivalis</i> .	Publicações sem restrições cronológicas	Fatores de risco e genéticos comuns, resposta inflamatória e a presença de <i>P.Gingivalis</i> relacionam as patologias.
Culshaw <i>et al.</i> 2011	Revisão narrativa	Avaliar a etiopatogénese da AR, focando os aspetos que pode partilhar com a periodontite.	Publicações sem restrições cronológicas	O conhecimento da patogénese da AR melhora as opções de tratamento e o prognóstico. A associação com a periodontite tem se ser mais estudada.
Routsias <i>et al.</i> 2011	Revisão narrativa	Avaliar a correlação entre periodontite e AR, como doenças autoimunes.	Publicações sem restrições cronológicas	Fatores de risco e genéticos comuns, resposta inflamatória e a presença de <i>P.Gingivalis</i> relacionam as patologias.
Berthelot <i>et al.</i> 2010	Revisão narrativa	Apresentar os mecanismos patofisiológicos e fatores de risco comuns entre AR e periodontite.	Publicações sem restrições cronológicas	Fatores de risco e genéticos comuns, resposta inflamatória e imune relacionam as patologias.
Pesquisa manual				
Kaur <i>et al.</i> 2013	Revisão sistemática	Avaliar a associação entre periodontite e AR.	Publicações até junho de 2012	Verifica-se a correlação entre as patologias que pode ser explicada por fatores de risco e processos patológicos comuns.
Hazeldine <i>et al.</i> 2014	Estudo caso controlo	Avaliar formação de NET na presença de periodontite crónica, consoante a idade.	20 pacientes com periodontite crónica e 20 controlos.	A formação das NETs parece não contribuir para o aumento da incidência de periodontite em indivíduos mais velhos.
Reichert <i>et al.</i> 2013	Estudo caso controlo	Avaliar a presença de ADN bacteriano no líquido sinovial de pacientes com AR.	42 doentes com AR e 114 controlos sem AR.	O ADN de periodontopatogenios foi encontrado no líquido sinovial de doentes com AR e as bactérias orais influenciam a sua patogénese.
Harvey <i>et al.</i> 2013	Estudo caso controlo	Avaliar a presença de PAD-2 e 4 e anti-CCP no líquido crevicular na presença e ausência de periodontite.	29 pacientes com periodontite; 11 saudáveis	Verifica-se a presença das PAD e anti-CCP na periodontite
Lappin <i>et al.</i> 2013	Estudo caso controlo	Avaliar a influência da periodontite, <i>P.Gingivalis</i> e tabaco nos níveis de ACPA.	39 pacientes com periodontite; 36 saudáveis	Infeção com <i>P. Gingivalis</i> pode ser responsável pela indução de respostas autoimunes, que caracterizam a AR.

Nesse et al. 2012	Estudo caso controlo	Determinar a presença de proteínas citrulinizadas na periodontite e AR.	15 pacientes com periodontite; 4 pacientes com AR; 6 saudáveis.	A formação e presença de proteínas citrulinizadas na periodontite e AR são semelhantes. A citrulinização induzida pela periodontite influencia a etiologia da AR.
Pruijn 2015	Revisão narrativa	Avaliar o envolvimento da citrulinização e carbamilação na patofisiologia da AR.	Publicações sem restrições cronológicas	As modificações pós-tradução, nomeadamente citrulinização e carbamilação, estão implicadas no desenvolvimento da AR.
Mastrangelo et al. 2015	Revisão narrativa	Ilustrar as alterações mais significativas de modificações pós-tradução na AR e avaliar o seu envolvimento na patogénese da doença.	Publicações sem restrições cronológicas	As modificações pós-tradução, nomeadamente citrulinização e carbamilação, estão implicadas no desenvolvimento da AR.
White et al. 2015	Revisão narrativa	Avaliar o potencial papel da NET na patogénese da periodontite.	Publicações sem restrições cronológicas	As NETs podem ser a chave para a desregulação inflamatória característica da AR.
Liao et al. 2009	Revisão narrativa	Avaliar a correlação entre periodontite e AR, como doenças autoimunes e a influência da <i>P.Gingivalis</i> .	Publicações sem restrições cronológicas	Fatores genéticos comuns, resposta inflamatória e a presença de <i>P.Gingivalis</i> relacionam as patologias.
Rosenstein et al. 2004	Revisão narrativa	Avaliar a correlação entre periodontite e AR, como doenças autoimunes	Publicações sem restrições cronológicas	Fatores genéticos comuns, resposta inflamatória e imune relacionam as patologias.
Temoin et al. 2012	Estudo <i>in vivo</i>	Avaliar a presença de ADN bacteriano no líquido sinovial de próteses articulares em pacientes com AR e periodontite.	11 pacientes com AR	Foi detetado ADN bacteriano do líquido sinovial.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Relativamente à pesquisa, não foram encontrados muitos estudos de elevada evidência científica acerca do tema. Dos 24 estudos obtidos a maioria são revisões narrativas, o que já era expectável visto que o objetivo deste trabalho focaliza os mecanismos patogénicos e não a eficácia terapêutica, ou a influência do tratamento das patologias nos mecanismos patogénicos. Pela mesma razão não era esperado encontrar estudos clínicos randomizados.

O fator de impacto das revistas de onde provinham os artigos varia de 1.136 a 8.955 e surgem no contexto de diversas categorias temáticas, como: Dentisteria, Cirurgia Oral e Medicina; Imunologia e Reumatologia. Dos 24 artigos obtidos, 10 pertenciam à área de Medicina Dentária e apesar de serem de revistas com alto fator de impacto, ficam neste aspeto aquém das da área de medicina ou especialidade de reumatologia.

Tendo em conta que foram incluídas 3 revisões sistemáticas, justifica-se fazer uma avaliação crítica de cada uma delas.

O artigo de *Javed et al. 2004* visava obter as citocinas expressas no líquido crevicular em pacientes com periodontite e AR. Para isso após análise crítica da pesquisa, foram incluídos 8 estudos caso controlo. Os estudos caso controlo apresentavam poucos participantes em cada grupo (de 10 a 25 participantes), não havia uniformidade entre os estudos, uma vez que variava a duração da AR, a média de idades, género, o tratamento que os pacientes faziam e as citocinas encontradas (IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF- α , MMP-8, MMP-13, IL-18, IL-4, PGE, IL-6) eram diferentes entre os estudos, o que faz com que esta revisão não permita obter conclusões pela comparação dos estudos, mas antes expor as várias conclusões dos diversos estudos.

A revisão sistemática de *Kaur et al. 2013* que também pretendeu analisar a evidência que correlaciona periodontite e AR, incluiu 19 artigos: 16 estudos caso-controlo e 3 estudos experimentais. Recorreu a estudos publicados de 1989 a 2012, sendo que 12 foram incluídos na meta-análise e os resultados foram estatisticamente significativos para a maioria dos estudos incluídos no sentido de haver relação entre as patologias. Foi encontrada boa evidência que suporta a associação tendo em conta a perda dentária, nível clínico de inserção e taxa de sedimentação de eritrócitos, moderada para os níveis de proteína C reativa e interleucina 1 e alguma para os efeitos positivos do tratamento periodontal na clínica da AR. Estes resultados conferem evidência moderada para os marcadores bioquímicos e forte para os parâmetros clínicos que caracterizam os processos patológicos comuns, possíveis responsáveis desta associação.

No artigo de *Araújo et al. 2015* com o período temporal circunscrito de janeiro de 2012 a março de 2015 e excluindo estudos *in vitro* e em animais, foram incluídos 26 artigos que relacionavam a periodontite à artrite reumatóide, considerando aspetos epidemiológicos, o tratamento da periodontite, mediadores da inflamação, microbiota oral e anticorpos. Os artigos foram organizados numa tabela, em cada um foi analisado: população estudada, características demográficas, critérios de exclusão, avaliação da condição periodontal, tratamento para AR, resultados e a probabilidade de significância. Dos 26 artigos, 2 demonstraram não haver uma associação estatisticamente significativa, e os restantes 24 estabeleceram associações entre as patologias, 3 deles por estudos descritivos e 21 por análise estatística. Em suma, 8 estudos demonstraram associação clínica e epidemiológica, 2 relacionaram a influência das bactérias associadas à periodontite na patogénese da AR, 7 associaram as doenças através do fenómeno da citrulinização e 5 pelos mediadores inflamatórios partilhados.

A revisão sistemática *Javed et al. 2004* partilha 1 estudo (*Centikaya et al. 2013*) com *Araújo et al. 2015* e 2 estudos (*Bozkurt et al. 2006* e *Biyikoglu et al. 2006*) com *Kaur et al. 2013*. *Araújo et al. 2015* e *Kaur et al. 2013* têm incluídos nos seus resultados 1 estudo em comum (*Joseph et al. 2013*).

5.1. A periodontite e a artrite reumatóide

A noção de que a resposta inflamatória e a fisiopatologia da AR e da periodontite eram muito semelhantes foi publicada pela primeira vez por *Snyderman e McCarty*, num artigo que data 1982. Desde então tem surgido uma evidência crescente, que prova a relação bidirecional, (pacientes com periodontite têm maior probabilidade de sofrer de AR e vice-versa), dados os mecanismos patogénicos que apresentam em comum. (Leech and Bartold 2015) (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Bright, Proudman et al. 2015) (Routsias, Goules et al. 2011) (Javed, Ahmed et al. 2014)

A identificação das vias patogénicas comuns podem ajudar a elucidar a relação existente entre ambas as patologias e potenciar novas abordagens terapêuticas. A desregulação dos processos inflamatórios, os fatores de risco comuns, como os fatores genéticos e o tabaco, e as respostas imunitárias desencadeadas são os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da AR e da periodontite que, por serem comuns ou semelhantes estão indicados na correlação clínica ou comorbilidades. (Bright, Proudman et al. 2015) (Routsias, Goules et al. 2011) (Berthelot and Le Goff 2010)

Existem similaridades evidentes entre a periodontite e a AR. Ambas são doenças inflamatórias crónicas destrutivas, caracterizadas pela desregulação da resposta inflamatória do hospedeiro; ambas apresentam etiologia multifatorial e suscetibilidade influenciada por fatores genéticos e ambientais; as duas são cumulativas, ou seja com o decurso da doença aumentam a severidade, perda de função e diminuem a qualidade de vida dos pacientes. Apresentam mecanismos patológicos em comum, uma vez que tanto a periodontite como a AR são potencializadas por uma exagerada resposta inflamatória, acompanhada com o aumento de mediadores pró-inflamatórios localmente e em circulação, culminando na destruição dos tecidos moles e duros do periodonto e articulação sinovial respetivamente. (Routsias, Goules et al. 2011) (Kobayashi and Yoshie 2015) (de Smit, Brouwer et al. 2011)

Os potenciais mecanismos em que a DP pode influenciar a AR podem ser analisados de diferentes formas: tendo em conta os autoantígenos bacterianos; os autoantígenos gerados pela inflamação local; a agressão bacteriana direta e os efeitos inflamatórios sistémicos da periodontite. Os mecanismos não são mutuamente exclusivos e coexistem com um fundo genético e fatores de risco comportamentais, que também influenciam esta relação. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Araujo, Melo et al. 2015)

5.1.1. Os autoantígenos gerados pelas bactérias

A bactéria *P. gingivalis* tem sido identificada como um agente patogênico periodontal raramente detetado, ou detetado em pouca quantidade, em pessoas saudáveis, mas com maior frequência e mais quantidade em situações de periodontite. Esta bactéria apresenta numerosos fatores de virulência que lhe conferem uma ação antifagocitária, atividade proteolítica e capacidade invasiva. (Routsias, Goules et al. 2011)

A virulência da *P. gingivalis* tem sido atribuída, em parte, à produção de um grupo de proteases de cisteína extracelular com atividade proteolítica, conhecidas como as *gingipains*. As *gingipains* clivam as proteínas do hospedeiro em resíduos de arginina ou lisina, através de *arg-gingipain* e *lys-gingipain*, respetivamente. Estas enzimas proteolíticas contribuem para a destruição do tecido local, com consequente apoptose das células periodontais e ativação do sistema imunitário do hospedeiro. (Routsias, Goules et al. 2011) (Leech and Bartold 2015)

Mais recentemente, *P. gingivalis* foi identificada como o único organismo procarionta parasita humano que expressa a *peptidil arginina deseiminase* (PAD), sendo assim denominada por *P. gingivalis peptidil arginina deseiminase* (PPAD). A PAD é a enzima responsável pela citrulinização, uma modificação pós-tradução das proteínas, em que ocorre a conversão do aminoácido arginina em citrulina, pela troca no aminoácido de arginina do nitrogénio pelo oxigénio, resultando na produção de um novo aminoácido designado por citrulina. (Bright, Proudman et al. 2015) (Routsias, Goules et al. 2011) (Leech and Bartold 2015) (Mastrangelo, Colasanti et al. 2015) (Lappin, Apatzidou et al. 2013)

A *P. gingivalis* é capaz de citrulinizar as suas próprias proteínas, bem como as do hospedeiro, criando novos antígenos. As *gingipains* criam o substrato para as PPAD, sugerindo a existência de um sistema integral do metabolismo desta espécie bacteriana. (Bright, Proudman et al. 2015) (Routsias, Goules et al. 2011) (Leech and Bartold 2015)

O papel fisiológico da PPAD permanece incerto, embora tenha sido relatado que apresenta a capacidade de inativar as hemaglutininas, possibilitando o fornecimento contínuo de nutrientes do sistema vascular, de ajudar nas defesas bacterianas contra neutrófilos e neutralizar ambientes ácidos, através da produção de amoníaco. (Routsias, Goules et al. 2011)

A PPAD difere da PAD humana, na sua estrutura, na sua capacidade para citrulinizar arginina livre e por funcionar independentemente da concentração de cálcio. A citrulinização humana ocorre, sobretudo, em macrófagos que sofrem apoptose e é o influxo de cálcio nos macrófagos mortos que estimula a ativação da PAD e consequentemente a citrulinização. (Routsias, Goules et al. 2011, Bright, Proudman et al. 2015)

Nos mamíferos existem cinco isotipos das enzimas PAD (PAD-1,2,3,4 e 6) e os subtipos PAD-2 e PAD-4 são expressos pelas células do sistema imunológico, marcadamente presentes em neutrófilos e mastócitos, estando associadas à produção de proteínas citrulinizadas na AR. (Pruijn 2015) (Mastrangelo, Colasanti et al. 2015) (Cooper, Palmer et al. 2013) (Harvey, Fitzsimmons et al. 2013)

A citrulinização intracelular faz parte da homeostasia, mas a que ocorre extracelularmente é característica de muitas condições inflamatórias. Na AR para além de ocorrer a citrulinização, desenvolve-se uma resposta autoimune. (Holers 2013) (Harvey, Fitzsimmons et al. 2013)

Normalmente, as enzimas PAD estão inativas, mas no caso de stress oxidativo ou durante a apoptose, o que ocorre na AR, o cálcio entra nas células ativando-as, o que induz a citrulinização da vimentina, fibrinogénio, colagénio tipo II e alfa-enolase. Esta modificação pós-tradução, altera a

natureza biomecânica e antigénica dos péptidos, resultando na autoimunidade contra estes péptidos citrulinizados. Os anticorpos para as proteínas citrulinizadas (ACPA) associadas à AR são específicos para as proteínas anteriormente mencionadas. Desta forma o título de ACPA é um marcador serológico para a AR. (Bright, Proudman et al. 2015) (Routsias, Goules et al. 2011) (Nesse, Westra et al. 2012)

Estes anticorpos ACPA apresentam uma alta preditividade para o desenvolvimento de AR, quando presentes anos antes de ser detetada a AR e uma vez estabelecida a AR, estão associados à severidade da doença. Ainda, o título de anticorpos contra a *P. gingivalis* tem uma correlação positiva com os níveis circulantes de ACPA na AR. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Bright, Proudman et al. 2015) (Routsias, Goules et al. 2011) (Leech and Bartold 2015)

5.1.2. Os autoantigénios gerados pela inflamação local

5.1.2.1. Carbamilação

Para além da citrulinização, existe outra modificação pós-tradução dos péptidos, que ocorre na AR, e que conduz à produção de autoanticorpos, a carbamilação. (Bright, Proudman et al. 2015)

A carbamilação é uma modificação pós-tradução independente de enzimas, que consiste na adição de um grupo cianato às proteínas. A carbamilação mais importante detetada nos pacientes com AR é a carbamilação da lisina. Este processo químico leva à formação de homocitrulina, através da ligação do átomo de carbono do cianato ao átomo de azoto da lisina, ou seja trata-se de uma modificação química, induzida pela presença de cianato. (Pruijn 2015) (Mastrangelo, Colasanti et al. 2015)

Um efeito da carbamilação é a eliminação da carga positiva, o que perturba as estruturas secundárias e terciárias das proteínas ocasionando grandes mudanças de conformação. Estas mudanças podem resultar: numa diminuição ou perda da função enzimática e atividade hormonal, alterando a afinidade com os ligantes e tempo de semi-vida e diminuição ou perda de função antioxidante. As alterações na composição e estrutura das proteínas, como resultado da carbamilação podem gerar uma quebra de tolerância, resultando na formação de anticorpos, anticorpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP). (Bright, Proudman et al. 2015) (Mastrangelo, Colasanti et al. 2015)

Os autoanticorpos anti-CarP foram detetados no soro de pacientes com AR antes da manifestação clínica da doença e são reconhecidos por estarem presentes em cerca de 30% da AR sem ACPA em circulação, ou seja ACPA e anti-CarP comportam-se como dois sistemas de autoanticorpos diferentes. Ainda a presença de anti-CarP está relacionada com uma forma da doença mais grave e erosiva e representa um fator de risco para o desenvolvimento de AR em pacientes com artralgia inflamatória. Estes autoanticorpos parecem ser uma nova ferramenta útil para o diagnóstico e acompanhamento da AR. (Bright, Proudman et al. 2015) (Mastrangelo, Colasanti et al. 2015)

O cianato necessário à carbamilação pode ser produzido de duas maneiras diferentes, ou através da degradação espontânea de ureia no sangue, pela quebra do equilíbrio cianato-ureia, ou pode ser estimulado pela mieloperoxidase (MPO), expressa pelos neutrófilos. Esta converte o tiocianato, obtido através do tabaco ou compostos alimentares, em cianato, na presença de peróxido de hidrogénio. (Pruijn 2015) (Bright, Proudman et al. 2015) (Mastrangelo, Colasanti et al. 2015)

Embora em circunstâncias fisiológicas normais, os níveis de cianato sejam muito baixos para induzir carbamilação, em condições como uremia, inflamação ou exposição constante ao fumo do tabaco, estes níveis aumentam. (Pruijn 2015) (Farquharson, Butcher et al. 2012)

A carbamilação catalisada pelas MPOs pode atuar como um potencial fator gatilho para uma série de condições inflamatórias, incluindo aterosclerose, insuficiência renal e artrite reumatóide. Como resultado da infiltração de neutrófilos, os níveis de MPOs estão também aumentados na periodontite, correlacionando-se positivamente com a severidade da doença. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Bright, Proudman et al. 2015)

Mediada pelas MPOs a conversão do tiocianato em cianato pode causar um aumento da carbamilação das proteínas, principalmente em fumadores e na presença de inflamação, uma vez que se sabe que os níveis de tiocianato salivar e do plasma estão aumentados. Assim, além da citrulinização relacionada com as bactérias, a inflamação na cavidade oral, resultante da periodontite, é uma potencial causa de modificação das proteínas pós-tradução e consequente geração de autoantígenos. (Farquharson, Butcher et al. 2012)

5.1.2.2. Rede extracelular de neutrófilos

A periodontite surge pela resposta anormal do hospedeiro ao biofilme patogénico, manifestando-se em indivíduos suscetíveis. Os neutrófilos são as células imunitárias predominantemente envolvidas na resposta periodontal inflamatória, sendo as primeiras células a chegar em abundância aos tecidos periodontais. (Cooper, Palmer et al. 2013) (White, Chicca et al. 2016)

Para eliminar os patógenos periodontais, os neutrófilos podem recorrer à fagocitose, à produção de espécies reativas de oxigénio e à desgranulação intra e extracelular. Contudo, em 2004, foi reportado um novo mecanismo de defesa mediada por neutrófilos, designado por rede extracelular de neutrófilos (NET). (White, Chicca et al. 2016) (Hazeldine, Harris et al. 2014)

As NETs são estruturas em rede, constituídas por cromatina nuclear descondensada, associada a uma variedade de compostos antimicrobianos e cuja formação e libertação é estimulada por citocinas pró-inflamatórias, como interferão alfa (TNF α), interleucina 8 (IL8) e lipopolissacarídeos (LPS); agentes farmacológicos; fungos, bactérias, protozoários e os seus produtos. (White, Chicca et al. 2016) (Hazeldine, Harris et al. 2014)

Atualmente, a literatura que investiga o papel das NETs na fisiopatologia da periodontite é escassa. Sabe-se que pacientes com periodontite crónica têm uma hiperatividade e hiperresponsividade na libertação de espécies reativas de oxigénio pelos neutrófilos, e como as NETs são dependentes destas, prevê-se que a produção das NETs seja também elevada. Sabe-se também que os neutrófilos podem exibir uma hiperatividade e consequentemente haver um excesso de produção de NETs ou podem-no ser como resultado do excesso de NETs, como resposta às bactérias periodontais e mediadores pró-inflamatórios locais. (Cooper, Palmer et al. 2013) (White, Chicca et al. 2016)

A formação da NET requer a citrulinização de histonas para a descondensação e desdobração da cromatina, para que fiquem com a forma de rede. A citrulinização necessária para a formação da NET depende da PAD-4 libertada pelos neutrófilos, ou da PPAD. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Cooper, Palmer et al. 2013)

Os tecidos periodontais infetados por bactérias são infiltrados com neutrófilos ativos e são, portanto, suscetíveis a serem expostos a altas concentrações de PAD-4 expressas pelos mesmos. A exposição crónica à PAD-4 pode levar a um aumento da citrulinização dos péptidos do hospedeiro e à quebra de tolerância imunitária num indivíduo suscetível à AR. Assim, quer isoladamente ou em combinação, a citrulinização associada às NETs poderá desencadear uma resposta autoimune num indivíduo geneticamente suscetível. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Cooper, Palmer et al. 2013)

Os componentes citrulinizados e não citrulinizados derivados da formação das NETs podem ser desencadantes de respostas autoimunes, o que tem apoiado a sua associação ao desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias, como a artrite reumatóide. Uma vez que a patogénese da periodontite envolve também a desregulação de respostas inflamatórias, as NETs podem ser uma característica patogénica chave. A sua descoberta tem fomentado a pesquisa em muitas áreas de doenças, e é provável que as futuras descobertas na biologia da NET venham a ajudar na compreensão do seu papel na periodontite e na sua associação com outras doenças inflamatórias crónicas. (White, Chicca et al. 2016) (Hazeldine, Harris et al. 2014)

5.1.3. A agressão bacteriana direta

Os doentes com periodontite têm um risco aumentado de bacteriemia, uma vez que o epitélio juncional se encontra ulcerado e conseqüentemente o tecido conjuntivo é exposto ao biofilme presente no periodonto. Assim os patógenos e os seus componentes podem migrar a partir da cavidade oral para locais distantes, nomeadamente até às articulações e ser processados por células apresentadoras de antígenos locais na membrana sinovial. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Reichert, Haffner et al. 2013) (Kaur, White et al. 2013)

O ADN da bactéria *P. gingivalis* foi detetado no líquido sinovial de pacientes com AR, estando ausente nos indivíduos saudáveis. Não é evidente se é a inflamação articular preexistente é que conduz à migração bacteriana para os tecidos sinoviais ou se são os produtos bacterianos que iniciam a reação inflamatória nas articulações e conseqüentemente são responsáveis pela patogénese da AR. Sabe-se que os tecidos sinoviais inflamados atuam como ótimos meios de cultura bacteriana, o que por sua vez resulta em respostas inflamatórias, perpetuando e agravando a lesão já existente. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Reichert, Haffner et al. 2013) (Temoin, Chakaki et al. 2012)

Os lipopolissacarídeos da *P. gingivalis* ativam as respostas inatas do hospedeiro, através da estimulação de recetores *Toll like 2* e *4* e, assim, as *P. gingivalis* presentes nos tecidos sinoviais inflamados poderiam agravar ainda mais a inflamação articular. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Reichert, Haffner et al. 2013)

5.1.4. Os efeitos inflamatórios sistêmicos da periodontite

Os neutrófilos representam a primeira linha de defesa do hospedeiro contra os patógenos periodontais no sulco gengival e epitélio juncional, sendo um importante mecanismo de defesa contra a periodontite. No entanto, a invasão excessiva, associada a alterações da sua apoptose, podem transformá-los em mecanismos perturbadores e não auxiliares no combate aos patógenos. Os macrófagos atuam como células apresentadoras de antígenos, promovendo a ativação de linfócitos. Assim a concentração de neutrófilos no infiltrado inflamatório decresce durante a transição de gengivite a periodontite, em que se verifica o predomínio de linfócitos. (Araujo, Melo et al. 2015) (Kobayashi and Yoshie 2015) (Kaur, White et al. 2013) (Rosenstein, Greenwald et al. 2004)

As citocinas pró-inflamatórias, prostaglandina E2, metaloproteínases da matriz (MMP), óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios têm um papel preponderante na patogênese da periodontite. Um aumento de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-11, e IL-17 pode induzir a osteoclastogênese pelo aumento da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa Beta (RANKL) e reduzem a produção de osteoprotegerina (OPG) nos osteoblastos e no estroma das células. (Araujo, Melo et al. 2015) (Kaur, White et al. 2013) (Javed, Ahmed et al. 2014) (Kobayashi and Yoshie 2015)

A periodontite interfere na patogênese da AR pela bacteriemia, presença de mediadores inflamatórios destrutivos, antígenos bacterianos e imunoglobulinas no soro. Estas alterações estão envolvidas na destruição do tecido mole e duro em ambas as doenças inflamatórias. Considerando que o desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea está associado a várias doenças, a periodontite pode ser um fator de risco para outras doenças, para além da artrite reumatóide. (Araujo, Melo et al. 2015) (Javed, Ahmed et al. 2014) (Kobayashi and Yoshie 2015)

Em ambas as patologias, as respostas imunitárias locais são amplificadas com o recrutamento de células inflamatórias para o periodonto e membrana sinovial, e as reações imunitárias celular e humoral contribuem para a autoimunidade, imunossupressão e patogênese das duas doenças. (Araujo, Melo et al. 2015) (Leech and Bartold 2015) (Rosenstein, Greenwald et al. 2004)

5.2. Fatores de risco comuns

A periodontite e AR são consideradas doenças ecogenéticas ou complexas, uma vez que a variação genética herdada interage com fatores ambientais, determinando a susceptibilidade à doença. Estas interações iniciam e regulam as reações imunoinflamatórias que em última análise se manifestam como sinais clínicos. (Culshaw, McInnes et al. 2011, de Smit, Brouwer et al. 2011) (Holers 2013) (Harvey, Fitzsimmons et al. 2013)

5.2.1. Fatores genéticos

A susceptibilidade à AR pode estar associada a fatores genéticos. Um dos mais importantes é o antígeno leucocitário humano (HLA). O HLA é um conjunto de genes que codificam as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Culshaw, McInnes et al. 2011)

O MHC da classe II na superfície da célula apresentadora do antígeno interage com o antígeno formando um complexo. Este complexo vai ligar-se a um recetor na superfície do linfócito T, iniciando-se uma resposta celular contra o antígeno considerado estranho pela célula. (Araujo, Melo et al. 2015)

O HLA-DR é o recetor da superfície celular do MHC de classe II codificada pelo HLA. Foi identificada na cadeia beta do gene DR (DRB1) uma região hipervariável que surge como o “epítipo partilhado” e que estabelece a associação entre periodontite e AR. O epítipo partilhado do gene HLA-DRB1 contém aminoácidos no péptido de ligação do MHC da classe II e aparece nos mesmos alelos na AR e na periodontite, indicando que os dois estados de doença podem partilhar características imunogenéticas comuns. (Farquharson, Butcher et al. 2012, Araujo, Melo et al. 2015) (Culshaw, McInnes et al. 2011)

Como os aminoácidos que existem no epítipo comum estão carregados positivamente, o MHC de classe II tem potencial para interagir com cadeias laterais de aminoácidos neutros ou carregados negativamente. A ligação às cadeias laterais carregadas positivamente (como as da arginina) é fortemente inibida. Contudo, a conversão da arginina em citrulina (aminoácido sem carga) no peptídeo antigénico, permite que os antígenos se liguem ao MHC de classe II que possuem este epítipo comum. (de Smit, Brouwer et al. 2011, Routsias, Goules et al. 2011) (Harvey, Fitzsimmons et al. 2013)

Em contacto com o antígeno (no caso da AR, proteínas citrulinizadas) os linfócitos B vão produzir Anti-CCP nos tecidos sinoviais inflamados, originando complexos imunitários com formação de proteínas citrulinizadas localmente. Consequentemente, elevados níveis de anticorpos Anti-CCP conduzem à formação de mais complexos imunitários, que podem ser unidos através dos recetores Fc às células inflamatórias, o que irá ativar estas células inflamatórias e causar a libertação de mais citocinas pró-inflamatórias de forma a manter os níveis de mediadores inflamatórios no tecido inflamado. O papel destes complexos imunitários e células inflamatórias é mediado pelo sistema do complemento, resultando na libertação de mediadores inflamatórios e consequente destruição tecidual. (Liao, Li et al. 2009)

O epítipo partilhado está relacionado com títulos de anticorpos ACPA positivos em pacientes com AR e está também associado à rápida progressão da periodontite. Estes genes partilhados estão envolvidos no reconhecimento do antígeno e consequente ligação e respostas dos linfócitos T. Pode então concluir-se que condicionam as respostas imunes e inflamatórias do hospedeiro. (Culshaw, McInnes et al. 2011)

5.2.2. Fatores ambientais

O fator ambiental mais estudado na influência da AR é o tabagismo, existindo a correspondência entre o tempo de exposição ao tabaco com o risco de a desenvolver. Este é um fator de risco para níveis de ACPA positivos, especialmente na presença do epítipo partilhado do gene HLA-DRB1. (Routsias, Goules et al. 2011, Farquharson, Butcher et al. 2012) (de Smit, Brouwer et al. 2011) (Araujo, Melo et al. 2015)

A longo prazo, a exposição ao fumo do cigarro resulta numa resposta inflamatória crónica nos pulmões. O tabaco induz a expressão da PAD-2 no complexo broncoalveolar, com consequente aumento da sua atividade e produção de proteínas citrulinizadas. Ocorre uma quebra de tolerância imunológica às proteínas citrulinizadas e uma resposta autoimunitária nos tecidos inflamados. Se ocorrer outro evento inflamatório no organismo, tal como periodontite que também resulta em citrulinização, num individuo suscetível, a resposta imunitária pode ser exacerbada. O mesmo se

verifica para a carbamilação, uma vez que os níveis de MPO estão aumentados em fumadores. (Farquharson, Butcher et al. 2012) (Leech and Bartold 2015) (de Smit, Brouwer et al. 2011) (Lappin, Apatzidou et al. 2013)

Na presença do epítopo partilhado do alelo HLA-DR (HLA-DR SE) e tabaco, a periodontite proporciona um ambiente capaz de iniciar a resposta dos ACPA e que pode ser específica para as proteínas citrulinizadas das articulações inflamadas, características da AR. (Farquharson, Butcher et al. 2012, Araujo, Melo et al. 2015) (Nesse, Westra et al. 2012)

5.3. Análise crítica

Da pesquisa realizada apercebemo-nos da limitação existente na investigação de fatores de risco associados à AR na sua fase clínica. Nomeadamente no que diz respeito à saúde periodontal, esta pode ser afetada pelos fármacos modificadores do curso da doença, o que poderá inviabilizar o estabelecimento de uma relação. Parece-nos que os mecanismos patofisiológicos partilhados por ambas as patologias devem ser estudados numa fase pré-clínica da AR, antes do desenvolvimento de sintomas.

Verifica-se a necessidade de partir de estudos caso-controlo para estudos mais rigorosos, utilizando populações maiores e melhor definidas e com melhor avaliação dos resultados bioquímicos e clínicos, tendo em consideração fatores confundíveis. Devem ainda ser fomentados mais estudos prospetivos, de forma a perceber se a DP é causa ou consequência da AR.

Torna-se evidente a necessidade de perceber a patogénese da AR, de forma a poderem ser estabelecidos modelos preditivos e estratégias preventivas, incluindo hipoteticamente o tratamento atempado da periodontite.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Para além das consequências diretas a periodontite está associada a numerosas doenças sistémicas, entre elas a artrite reumatóide.

Esta revisão confirma que existe uma correlação entre periodontite e artrite reumatóide. O carácter inflamatório, imunológico e microbiológico são semelhantes, concluindo-se que doentes com artrite reumatóide são mais suscetíveis a desenvolver periodontite e vice-versa.

A geração de autoantígenos, a ação direta da *P.gingivalis* e os efeitos inflamatórios sistémicos da periodontite são mecanismos patogénicos, que sob um fundo imunogenético comum, e em conjunto ou não com fatores de risco conhecidos, estabelecem a associação entre estas patologias.

O tratamento, ou mesmo, prevenção da periodontite podem hipoteticamente reduzir o risco de AR ou no caso de diagnosticada AR, reduzir a sua gravidade. Quaisquer melhorias na fase inicial da doença podem não só mudar o seu curso, como também resultar numa carga financeira mais baixa para a sociedade (implicada nos custos do tratamento e absentismo laboral).

Esta é uma área que requer mais estudos e estudos de maior nível de evidência para determinar os processos bioquímicos e a relação clínica entre estas patologias crónicas inflamatórias.

Concluindo este conhecimento contribui para o desenvolvimento de medidas que permitam a prevenção e cuidados adequados em pacientes com artrite reumatóide e/ou periodontite.

7. CASO CLÍNICO

7. CASO CLÍNICO DE PERIODONTITE ASSOCIADA A AR

Identificação do paciente e história clínica (Anexo 2):

Gênero: masculino

Idade: 59

Profissão: aposentado da função pública

História reumatológica e de saúde geral:

2006:

- 49 anos
- Antecedentes pessoais:
 - Hipertensão arterial
 - Dislipidemia
 - Enfarte do miocárdio em 2005
 - Ex-fumador
- Medicação:
 - *Clopidogrel* 75 mg i.d.
 - *Carvedilol* 6,25 mg i.d.
 - *Perindopril* 5 mg i.d.
 - *Ezetimibe e sinvastatina* 10 + 10 mg i.d.
 - *Pantoprazol* 40 mg i.d.

- Inicia poliartralgias de ritmo inflamatório, início insidioso (com 6 meses de evolução), envolvendo articulações metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e punho
- Sem atingimento de outras articulações (nomeadamente pés) e sem lombalgia
- Rigidez matinal que atingiu o máximo de aproximadamente 1 hora
- Ao inquérito sistemático sem outros sintomas de órgão ou sistema
- FR <10
- Anti-CCP <30
- VS máx. 30
- PCR máx. 2,60 mg/dL
- Poliartralgias inflamatórias
 - Articulações dolorosas: 18
 - Articulações tumefactas: 3
- DAS28: 5,82 (atividade de doença elevada) (Figura 2, Anexo 3)

Cumprir critérios de ACR/EULAR 2010 para o diagnóstico de artrite reumatóide (score 7) (Anexo 4) (Aletaha, Neogi et al. 2010)

- Iniciou terapêutica com:
 - *Prednisolona* 5mg i.d.
 - *Metotrexato* 20mg/semana
 - *Ácido fólico* 5mg/semana
 - *Naproxeno* 500mg em SOS

2015:

- Rigidez matinal que atingiu o máximo de aproximadamente 45 minutos
- VS: 2
- PCR: 0,07 mg/dL
- Poliartralgias inflamatórias
 - Articulações dolorosas: 6
 - Articulações tumefactas: 3
- DAS28: 2,69 (atividade de doença baixa) (Figura 3, Anexo 5)
- Alteração da terapêutica:
 - *Metotrexato* 25mg/semana

História médico-dentária:

2016:

- **Observação oral:**
 - sem lesões aparentes dos tecidos moles
 - **1º Quadrante:**
 - Dentes 18, 17, 16, 15, 12 ausentes
 - **2º Quadrante:**
 - Dentes 28, 25, 24 ausentes
 - Dente 26 com tratamento endodôntico radical (TER), com restauração classe II (ocluso-distal)
 - Dente 27 com lesão de cárie mesial
 - **3º Quadrante:**
 - Dentes 38, 36, 34 ausentes
 - Dente 37 com restauração classe II (mesio-oclusal)
 - Dente 35 com restauração classe II (ocluso-distal)
 - **4º Quadrante**
 - Dente 47 com TER insuficiente e restauração classe II (mesio-oclusal)
 - Lesão endo-perio no dente 46, por TER insuficiente, e restauração classe II (mesio-oclusal)
 - Reabilitado com próteses esqueléticas superior e inferior
- **Preenchimento do periodontograma:** profundidade de sondagem, recessão gengival, presença de hemorragia à sondagem e placa bacteriana
- Realizada colheita de placa bacteriana infra gengival em todas as bolsas $\geq 6\text{mm}$, com recurso a cureta periodontal esterilizada e reservado em *eppendorf* esterilizado. Amostra enviada para o Serviço de Patologia Clínica para realização de análise qualitativa por cultura em anaerobiose.
- **Ortopantomografia**
- **Diagnóstico periodontal:** periodontite crónica localizada moderada

Registo fotográfico (fotografias intraorais)

06/01/2016



Figura 2 – Registo fotográfico intraoral.

Periodontograma

06/01/2016

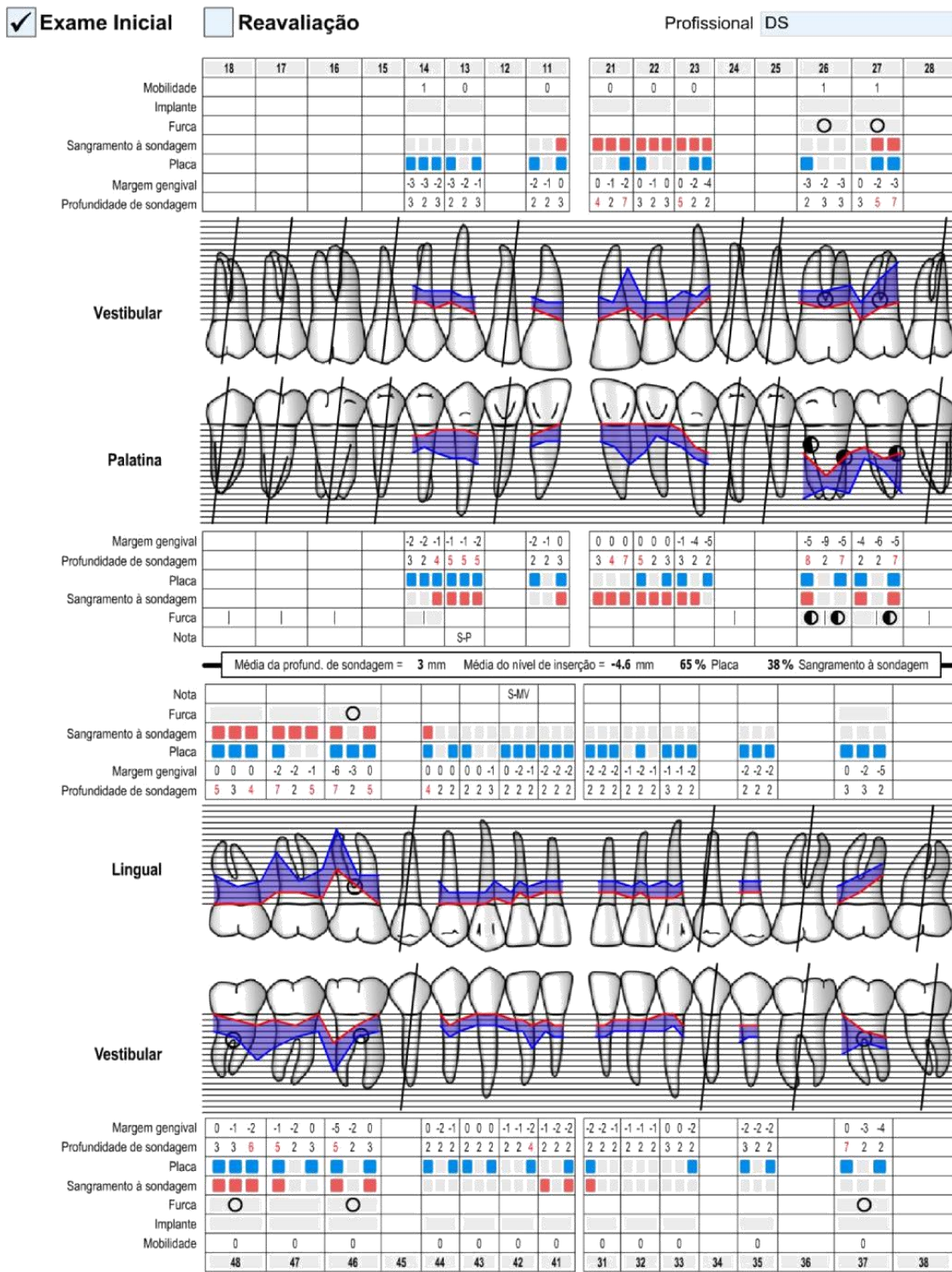


Figura 3 – Periodontograma. Diagnóstico de periodontite crónica localizada (<30% dos locais envolvidos) moderada (CAL 4,6mm)

Ortopantomografia

05/02/2016

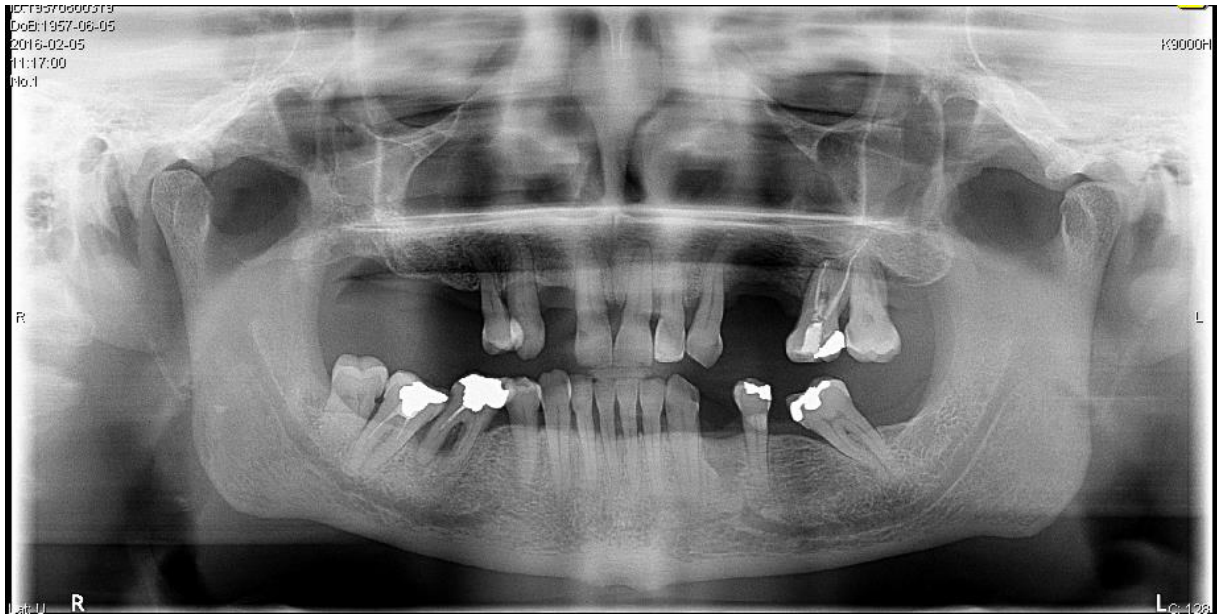


Figura 4 – Ortopantomografia

Radiografia das mãos e punhos

08/04/2015



Figura 5 – Radiografia das mãos e punhos. Observa-se: diminuição da interlinha articular da 2ª e 3ª metacarpofalângica bilateral, diminuição da interlinha articular da 2ª à 4ª interfalângica proximal e osteófito da 3ª interfalângica direita.

Registo fotográfico da cultura microbiológica

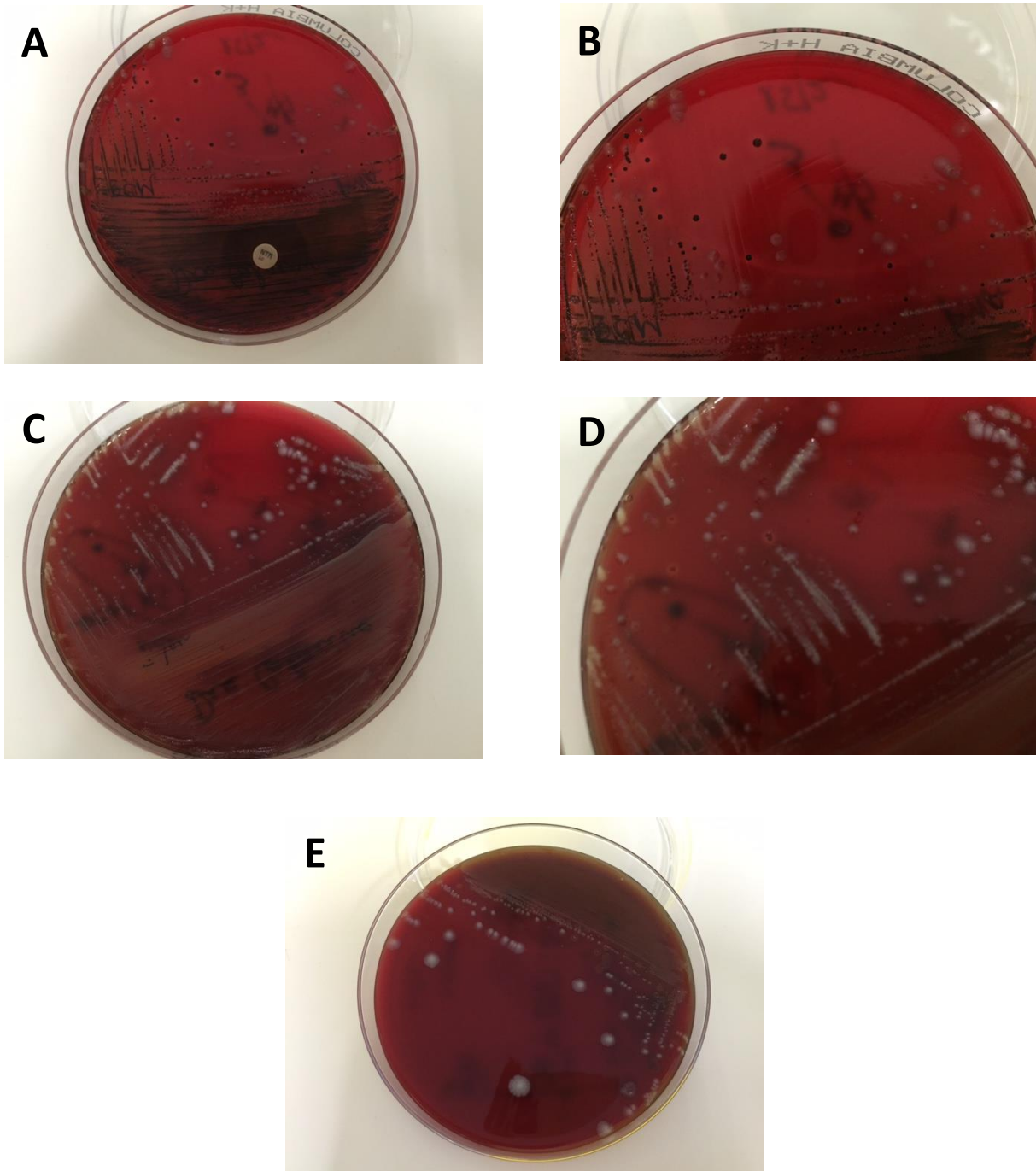


Figura 6 – Registo fotográfico da cultura de amostras de placa bacteriana infra gengival. **A.** Cultura em anaerobiose, *Prevotella melaninogenica* (colónias a preto); **B.** Figura ampliada da cultura em anaerobiose, *Prevotella melaninogenica* (colónias a preto); **C.** Cultura em anaerobiose, *Fusobacterium nucleatum* (colónias esbranquiçadas); **D.** Figura ampliada da cultura em anaerobiose, *Fusobacterium nucleatum* (colónias esbranquiçadas); **E.** Cultura da amostra em aerobiose com crescimento de bactéria aeróbias.

Análise microbiológica qualitativa

16/02/2016

Bacteriologia

Validado Por:

Catarina Maria Antunes
Chaves (Médica)

Pús de Abcesso (Aero,Fungos)

Exame Directo Gram :

Flora : Muitos cocos gram positivos. Muitos bacilos gram negativos sugestivos de anaerobios.

Exame Cultural :

Bacterias Aerobias: Positivo

Fungos Leveduriformes : Negativo

Isolado :	<i>Enterococcus faecalis</i> - (Group D)	<i>Streptococcus</i> <i>viridans group</i>
Ampicilina	S	
Penicilina		S
Cefotaxime		S
Levofloxacina		S
Clindamicina		S
Vancomicina	S	
Teicoplanina	S	
Streptomicina HC	SS	
Gentamicina HC	SS	

Interpretação dos níveis das sensibilidades:

S-Sensível, R-Resistente, I-Intermédio, SS-Sinergismo, SR-Não há sinergismo,
POS- Produtor Beta-Lactamase

ANAEROBIOS

Validado Por:

Catarina Maria Antunes
Chaves (Médica)

Pús de Abcesso (Ana)

Exame Cultural :

Bacterias Anaerobias: Positivo

Isolado :	<i>Prevotella buccae</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>nucleatum</i>
-----------	--------------------------	------------------------------	--

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, 3rd, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. Hazes, K. Hobbs, T. W. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Menard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. Stanislawska-Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovsky, F. Wolfe and G. Hawker (2010). "2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." Arthritis Rheum **62**(9): 2569-2581.
- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, 3rd, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. Hazes, K. Hobbs, T. W. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Menard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. Stanislawska-Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovsky, F. Wolfe and G. Hawker (2010). "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." Ann Rheum Dis **69**(9): 1580-1588.
- Almeida, R. F., M. Pinho, C. Lima, I. Faria, P. Santos and Bordalo (2006). "Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas" Rev Port Clínica Geral **22**(379): 90.
- Araujo, V. M., I. M. Melo and V. Lima (2015). "Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature." Mediators Inflamm **2015**: 259074.
- Berthelot, J. M. and B. Le Goff (2010). "Rheumatoid arthritis and periodontal disease." Joint Bone Spine **77**(6): 537-541.
- Bértolo, M. B., C. V. Brenol, C. G. Schainberg, F. Neubarth, F. A. C. d. Lima, I. M. Laurindo, I. G. Silveira, I. A. Pereira, M. A. R. Loures, M. N. d. Azevedo, M. V. C. d. Freitas, M. d. S. Pedreira Neto, R. M. Xavier, R. D. N. Giorgi, S. C. Kowalski and S. M. A. Anti (2007). "Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide." Revista Brasileira de Reumatologia **47**: 151-159.
- Bright, R., S. M. Proudman, E. D. Rosenstein and P. M. Bartold (2015). "Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis?" Med Hypotheses **84**(6): 570-576.
- Cooper, P. R., L. J. Palmer and I. L. Chapple (2013). "Neutrophil extracellular traps as a new paradigm in innate immunity: friend or foe?" Periodontol 2000 **63**(1): 165-197.
- Cullinan, M. P. and G. J. Seymour (2013). "Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough?" Periodontol 2000 **62**(1): 271-286.
- Culshaw, S., I. B. McInnes and F. Y. Liew (2011). "What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis?" J Clin Periodontol **38 Suppl 11**: 106-113.
- de Almeida, P. H. T. Q., T. B. Pontes, J. P. C. Matheus, L. F. Muniz and L. M. H. da Mota (2015). "Occupational therapy in rheumatoid arthritis: what rheumatologists need to know?" Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition) **55**(3): 272-280.
- de Smit, M. J., E. Brouwer, A. Vissink and A. J. van Winkelhoff (2011). "Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination." Anaerobe **17**(4): 196-200.
- Dentino, A., S. Lee, J. Mailhot and A. F. Hefti (2013). "Principles of periodontology." Periodontol 2000 **61**(1): 16-53.
- Dixon, W. G. and D. P. Symmons (2005). "Does early rheumatoid arthritis exist?" Best Pract Res Clin Rheumatol **19**(1): 37-53.
- Farquharson, D., J. P. Butcher and S. Culshaw (2012). "Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis." Mucosal Immunol **5**(2): 112-120.
- Harvey, G. P., T. R. Fitzsimmons, A. A. Dhamarpatni, C. Marchant, D. R. Haynes and P. M. Bartold (2013). "Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva." J Periodontal Res **48**(2): 252-261.

Hazeldine, J., P. Harris, I. L. Chapple, M. Grant, H. Greenwood, A. Livesey, E. Sapey and J. M. Lord (2014). "Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals." *Aging Cell* **13**(4): 690-698.

Herrera Pombo, J. L., A. Goday Arno and D. Herrera González (2013). "Efectos de la diabetes sobre las enfermedades periodontales." *Avances en Diabetología* **29**(5): 145-150.

Highfield, J. (2009). "Diagnosis and classification of periodontal disease." *Aust Dent J* **54 Suppl 1**: S11-26.

Holers, V. M. (2013). "Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis." *Curr Opin Immunol* **25**(6): 728-735.

Javed, F., H. B. Ahmed, T. Mikami, K. Almas, G. E. Romanos and K. Al-Hezaimi (2014). "Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis." *J Investig Clin Dent* **5**(1): 1-8.

Jeffcoat, M. K., R. L. Jeffcoat, P. A. Gladowski, J. B. Bramson and J. J. Blum (2014). "Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions." *Am J Prev Med* **47**(2): 166-174.

Karlson, E. W. and K. Deane (2012). "Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis." *Rheum Dis Clin North Am* **38**(2): 405-426.

Kaur, S., S. White and P. M. Bartold (2013). "Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review." *J Dent Res* **92**(5): 399-408.

Kim, J. and S. Amar (2006). "Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship." *Odontology* **94**(1): 10-21.

Kobayashi, T. and H. Yoshie (2015). "Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis." *Curr Oral Health Rep* **2**: 1-8.

Lappin, D. F., D. Apatzidou, A. M. Quirke, J. Oliver-Bell, J. P. Butcher, D. F. Kinane, M. P. Riggio, P. Venables, I. B. McInnes and S. Culshaw (2013). "Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres." *J Clin Periodontol* **40**(10): 907-915.

Lee, D. M. and M. E. Weinblatt (2001). "Rheumatoid arthritis." *The Lancet* **358**(9285): 903-911.

Leech, M. T. and P. M. Bartold (2015). "The association between rheumatoid arthritis and periodontitis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **29**(2): 189-201.

Liao, F., Z. Li, Y. Wang, B. Shi, Z. Gong and X. Cheng (2009). "*Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis." *Med Hypotheses* **72**(6): 732-735.

Lindhe, J., N. Lang and T. Karring (2008). *Clinical periodontology and implant dentistry*.

Marques, W. V., V. A. Cruz, J. Rego and N. A. d. Silva (2015). "The impact of comorbidities on the physical function in patients with rheumatoid arthritis." *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*.

Mastrangelo, A., T. Colasanti, C. Barbatì, A. Pecani, D. Sabatinelli, M. Pendolino, S. Truglia, L. Massaro, R. Mancini, F. Miranda, F. R. Spinelli, F. Conti and C. Alessandri (2015). "The Role of Posttranslational Protein Modifications in Rheumatological Diseases: Focus on Rheumatoid Arthritis." *J Immunol Res* **2015**: 712490.

Mota, L. M. H. d., B. A. Cruz, C. V. Brenol, I. A. Pereira, L. S. Rezende-Fronza, M. B. Bertolo, M. V. C. Freitas, N. A. d. Silva, P. Louzada-Junior, R. D. N. Giorgio, R. A. C. Lima, W. M. Bernardo and G. d. R. C. Pinheiro (2013). "Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide." *Revista Brasileira de Reumatologia* **53**: 158-183.

Mota, L. M. H. d., I. M. M. Laurindo and L. L. d. Santos Neto (2010). "Artrite reumatoide inicial: conceitos." *Revista da Associação Médica Brasileira* **56**: 227-229.

Nesse, W., J. Westra, J. E. van der Wal, F. Abbas, A. P. Nicholas, A. Vissink and E. Brouwer (2012). "The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation." *J Clin Periodontol* **39**(7): 599-607.

Otomo-Corgel, J., J. J. Pucher, M. P. Rethman and M. A. Reynolds (2012). "State of the Science: Chronic Periodontitis and Systemic Health." *Journal of Evidence Based Dental Practice* **12**(3): 20-28.

Periodontology, A. A. o. (2015). "American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions." J Periodontol **86**(7): 835-838.

Picerno, V., F. Ferro, A. Adinolfi, E. Valentini, C. Tani and A. Alunno (2015). "One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis." Clin Exp Rheumatol **33**(4): 551-558.

Pihlstrom, B. L. (2001). "Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning." Periodontol 2000 **25**: 37-58.

Pihlstrom, B. L., B. S. Michalowicz and N. W. Johnson (2005). "Periodontal diseases." The Lancet **366**(9499): 1809-1820.

Pruijn, G. J. (2015). "Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of rheumatoid arthritis." Front Immunol **6**: 192.

Reichert, S., M. Haffner, G. Keysser, C. Schafer, J. M. Stein, H. G. Schaller, A. Wienke, H. Strauss, S. Heide and S. Schulz (2013). "Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid." J Clin Periodontol **40**(6): 591-598.

Reumatologia, S. B. d. (2013). "Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide." Revista Brasileira de Reumatologia **53**(2): 141-157.

Roma, I., M. L. de Almeida, S. Mansano Nda, G. A. Viani, M. R. de Assis and P. M. Barbosa (2014). "[Quality of life in adults and elderly patients with rheumatoid arthritis]." Rev Bras Reumatol **54**(4): 279-286.

Rosenstein, E. D., R. A. Greenwald, L. J. Kushner and G. Weissmann (2004). "Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis." Inflammation **28**(6): 311-318.

Routsias, J. G., J. D. Goules, A. Goules, G. Charalampakis and D. Pikazis (2011). "Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis." Rheumatology (Oxford) **50**(7): 1189-1193.

Singh, J. A., D. E. Furst, A. Bharat, J. R. Curtis, A. F. Kavanaugh, J. M. Kremer, L. W. Moreland, J. O'Dell, K. L. Winthrop, T. Beukelman, S. L. Bridges, Jr., W. W. Chatham, H. E. Paulus, M. Suarez-Almazor, C. Bombardier, M. Dougados, D. Khanna, C. M. King, A. L. Leong, E. L. Matteson, J. T. Schousboe, E. Moynihan, K. S. Kolba, A. Jain, E. R. Volkman, H. Agrawal, S. Bae, A. S. Mudano, N. M. Patkar and K. G. Saag (2012). "2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **64**(5): 625-639.

Slots, J. (2013). "Periodontology: past, present, perspectives." Periodontol 2000 **62**(1): 7-19.

Temoin, S., A. Chakaki, A. Askari, A. El-Halaby, S. Fitzgerald, R. E. Marcus, Y. W. Han and N. F. Bissada (2012). "Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints." J Clin Rheumatol **18**(3): 117-121.

van Beers-Tas, M. H., S. A. Turk and D. van Schaardenburg (2015). "How does established rheumatoid arthritis develop, and are there possibilities for prevention?" Best Pract Res Clin Rheumatol **29**(4-5): 527-542.

Van Dyke, T. E. and S. Dave (2005). "Risk Factors for Periodontitis." J Int Acad Periodontol **7**(1): 3-7.

White, P. C., I. J. Chicca, P. R. Cooper, M. R. Milward and I. L. Chapple (2016). "Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis: A Web of Intrigue." J Dent Res **95**(1): 26-34.

9. ANEXOS

ANEXO 1

Tabela A – Estudos excluídos após leitura integral.

Autor	Título	Motivo da exclusão
<i>Hao et al. 2015</i>	<i>Deficiency of cathepsin K prevents inflammation and bone erosion in rheumatoid Arthritis and periodontitis and reveals its shared osteoimmune role</i>	Não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide, (envolve o tratamento).
<i>Payne et al. 2015</i>	<i>The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective.</i>	Não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide, (envolve o tratamento).
<i>Jeffcoat et al. 2014</i>	<i>Impact of Periodontal Therapy on General Health: Evidence from Insurance Data for Five Systemic Conditions</i>	Não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide.
<i>Kaur et al. 2014</i>	<i>Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid Arthritis? A systematic review and meta-analysis</i>	Não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide, (envolve o tratamento).
<i>Correa et al. 2013</i>	<i>Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis. Revisión de la literatura</i>	Não cumpre com os critérios de inclusão (língua inglesa ou portuguesa) e não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide.
<i>Mays et al. 2012</i>	<i>Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management</i>	Não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide.
<i>Otomo-Corgel et al. 2012</i>	<i>State of the science: chronic periodontitis and systemic health.</i>	Não está relacionado com os mecanismos patogénicos envolvidos na associação entre a periodontite e a artrite reumatóide.

DOCUMENTO DE INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE

Relação entre Periodontite e Artrite Reumatóide: mecanismos patogénicos

Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Faculdade de Medicina
Universidade de Coimbra

PORQUÊ REALIZAR ESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

A Artrite Reumatóide é uma doença sistémica autoimune que consiste na inflamação crónica de articulações, que conduz à destruição progressiva da cartilagem e dos ossos, levando a deformidade, incapacidade, sofrimento e diminuição da esperança de vida. O tratamento precoce eficaz atrasa a progressão da doença e diminui a destruição articular.

Há fatores genéticos e ambientais que contribuem para o desenvolvimento da doença, mas não são completamente conhecidos. Se os percebermos bem poderemos contribuir para evitar a doença.

A Periodontite é uma doença inflamatória dentária crónica muito frequente. Causa perda de dentes, dor e dificuldade a mastigar, prejuízo do estado nutricional, perturbação do discurso e diminuição da qualidade de vida.

Muitos estudos sugerem que estas doenças estão relacionadas, uma vez que os seus mecanismos patogénicos, especialmente relacionados com o carácter inflamatório, imunológico e microbiológico são semelhantes, deste modo levanta-se a questão de que indivíduos com Artrite Reumatóide são mais suscetíveis a desenvolver Periodontite e vice-versa.

Uma revisão sistemática é um método de revisão de bibliografia científica que permite identificar, avaliar e interpretar pesquisas disponíveis e relevantes para uma questão específica, neste caso a relação entre a Periodontite e a Artrite Reumatóide.

Com este conhecimento temos esperança de contribuir para o desenvolvimento de medidas que permitam a prevenção e cuidados adequados em pacientes com Artrite Reumatóide e/ou Periodontite.

OBJETIVO DO ESTUDO

Esta revisão tem como objetivo estudar os mecanismos envolvidos na relação entre a Periodontite e a Artrite Reumatóide, ilustrando-os com alguns casos clínicos devidamente selecionados, que servirão apenas como complemento da revisão efetuada.

PROCEDIMENTOS

Caso aceite participar, ser-lhe-á feito um exame periodontal, que consiste no preenchimento de um periodontograma, documento que recolhe informações de medições de profundidade de sondagem, nível da margem gengival, percentagem de placa bacteriana e de hemorragia à sondagem; avaliação radiográfica dos dentes e tecidos periodontais de suporte através da realização de um *status* radiográfico; fotografias intraorais; recolha de placa bacteriana para estudo laboratorial.

Teremos acesso ao historial clínico e laboratorial do doente, que conjuntamente com todos os procedimentos realizados farão parte integrante de um correto diagnóstico periodontal, sem riscos adicionais para o participante.

Serão cumpridas todas as normas éticas aceites internacionalmente. Qualquer uso adicional das suas amostras armazenadas terá que ser aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Coimbra. O participante poderá, a qualquer momento, retirar a sua autorização e exigir que os seus dados ou amostras sejam destruídos.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS PARA OS PARTICIPANTES

Esta é uma participação voluntária, não havendo por isso qualquer compensação económica para o dador. A principal motivação para participar deverá ser a vontade de contribuir para o desenvolvimento da medicina e da saúde de futuras gerações.

Não podemos garantir que este estudo envolva quaisquer benefícios diretos para o participante, além dos resultantes do exame dentário gratuito.

RISCOS FÍSICOS PREVISÍVEIS

Na maioria dos casos, os riscos e o desconforto associados serão mínimos ou inexistentes. Na avaliação periodontal o desconforto será mínimo e não se preveem quaisquer riscos associados. Em qualquer dos casos, o dador será sempre antecipadamente informado dos riscos e grau de desconforto associados aos procedimentos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E DIREITOS DE ABANDONO

A participação é voluntária e a sua recusa em participar não envolverá qualquer penalização ou perda de benefícios. O participante terá toda a liberdade para se recusar a participar no estudo ou retirar o seu consentimento, suspendendo a participação em qualquer momento e determinando, se o desejar, que as suas amostras e/ou dados sejam destruídas. A recusa ou abandono não colocarão, de modo algum, em risco o direito a receber tratamento ou assistência médica, presentemente ou no futuro.

Se tiver qualquer dúvida, em qualquer momento sobre este estudo poderá contactar os responsáveis científicos pela Tese de Mestrado:

- **Prof. Dra. Isabel Poiares Baptista**
Médica Dentista
Orientadora da Tese de Mestrado
Telemóvel: 967602143
- **Dra. Daniela Santos Silva**
Médica Dentista
Co-orientadora da Tese de Mestrado
Telemóvel: 918084531
- **Joana Inês de Brito Barata**
Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Telemóvel: 968356204

Relação entre Periodontite e Artrite Reumatóide: mecanismos patogénicos
Tese de Mestrado do Curso de Medicina Dentária da Universidade de Coimbra

Consentimento Informado

	Sim	Não
1. Confirmando que li e entendi o Documento de Informação ao Participante para o estudo acima referido. Tive a oportunidade de considerar as informações, e colocar perguntas, que foram respondidas satisfatoriamente.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Entendo que sou livre para me retirar do estudo a qualquer momento.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Concordo em participar no estudo acima referido nos termos constantes da Folha de Informação ao Participante, que se anexa a este consentimento e de que guardo uma cópia.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pretendo ser informado pelo médico responsável pelo estudo sobre os resultados que tenham implicações relevantes para mim, em matéria de diagnóstico ou de tratamento	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Fui informado que a minha participação é voluntária e que não terei nem vantagens nem desvantagens dependentes da mesma.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nome do Participante

[Redacted Name]

Assinatura

[Redacted Signature]

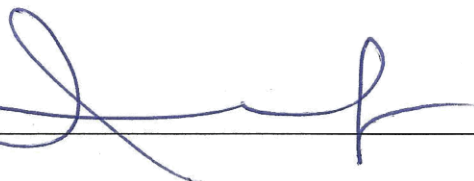
Data

05/02/2016

Nome do Médico Dentista que recebe o consentimento:

David de Santos Silva

Assinatura




Data 5/2/2016

Nome da aluna responsável pela Tese de Mestrado:

Joana Inês de Brito Barata

Assinatura



Data 5/2/2016

ANEXO 3

DAWN VISUAL DAS28 CALCULATOR
DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

Enter Patient ID (for printing):

DAS28 3
5.82 High disease activity

Joint Scores
Tender:
Swollen:
To enter joint scores, I prefer to:
 Use Mannequin
 Type totals

Additional Measures
 ESR: mm/hr
 CRP: mg/l
 Patient Global Health: mm

DAS28 3 **5.82**
Calculate High disease activity

Tender Joints: 18 **Swollen Joints: 3**

Click affected joints

The image shows a web-based calculator interface for Rheumatoid Arthritis. It features a header with the 'DAWN' logo and the title 'VISUAL DAS28 CALCULATOR'. Below the header, there is a field for 'Enter Patient ID (for printing)'. To the right, a box displays the 'DAS28 3' score and '5.82 High disease activity'. The main area is divided into two columns: 'Tender Joints: 18' and 'Swollen Joints: 3'. Each column contains a mannequin diagram with blue checkmarks indicating affected joints. A double-headed arrow between the diagrams is labeled 'Click affected joints'. On the left side, there are input fields for 'Tender' (18) and 'Swollen' (3) joints, and radio buttons for 'Use Mannequin' (selected) and 'Type totals'. Below this, there are fields for 'Additional Measures' including ESR (30 mm/hr), CRP, and Patient Global Health. At the bottom left, a 'Calculate' button is next to a box showing the final 'DAS28 3' score and '5.82 High disease activity'. 'Clear all' buttons are located below each mannequin diagram.

Figura 7 - DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis realizado na altura do diagnóstico

ANEXO 4

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

* The criteria are aimed at classification of newly presenting patients. In addition, patients with erosive disease typical of rheumatoid arthritis (RA) with a history compatible with prior fulfillment of the 2010 criteria should be classified as having RA. Patients with longstanding disease, including those whose disease is inactive (with or without treatment) who, based on retrospectively available data, have previously fulfilled the 2010 criteria should be classified as having RA.

† Differential diagnoses vary among patients with different presentations, but may include conditions such as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, and gout. If it is unclear about the relevant differential diagnoses to consider, an expert rheumatologist should be consulted.

‡ Although patients with a score of $< 6/10$ are not classifiable as having RA, their status can be reassessed and the criteria might be fulfilled cumulatively over time.

§ Joint involvement refers to any *swollen* or *tender* joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints, and first metatarsophalangeal joints are *excluded from assessment*. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement.

¶ "Large joints" refers to shoulders, elbows, hips, knees, and ankles.

"Small joints" refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second through fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints, and wrists.

** In this category, at least 1 of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

†† Negative refers to IU values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but ≤ 3 times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are > 3 times the ULN for the laboratory and assay. Where rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF. ACPA = anti-citrullinated protein antibody.

‡‡ Normal/abnormal is determined by local laboratory standards. CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

§§ Duration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (e.g., pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status.

Figura 8 - Critérios do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia contra o Reumatismo (2010)

ANEXO 5

DAWN VISUAL DAS28 CALCULATOR
DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

We'd love to hear from you
[Click here to give us your feedback](#)

Enter Patient ID (for printing):

DAS28 3
2.69 Low disease activity

Joint Scores
Tender:
Swollen:
To enter joint scores, I prefer to:
 Use Mannequin
 Type totals

Additional Measures
 ESR: mm/hr
 CRP: mg/l
 Patient Global Health: mm

DAS28 3 **2.69**
Calculate Low disease activity

Tender Joints: 6 **Swollen Joints: 3**

Click affected joints

FORMULA: $DAS28(3) = [0.56 \cdot \sqrt{t28} + 0.28 \cdot \sqrt{sw28} + 0.70 \cdot \ln(ESR)] \cdot 1.08 + 0.16$ Reference: <http://www.das-score.nl>
Decimal places in the CRP or ESR result are taken into account by the calculation. The tools from the referenced Nijmegen university web site recommend integer values.

Click ? for safety warnings, printing help & explanation of cookie usage. WebDAS Version 5.00 [Contact us](#)

Figura 9 - DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis realizado após início da terapêutica

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	4
SUMÁRIO	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUÇÃO	9
1.1. PERIODONTITE	10
1.1.1. DEFINIÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	10
1.1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	10
1.1.3. ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	10
1.1.4. DIAGNÓSTICO	11
1.1.5. TRATAMENTO.....	12
1.2. ARTRITE REUMATÓIDE	12
1.2.1. DEFINIÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	12
1.2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	12
1.2.3. ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	13
1.2.4. DIAGNÓSTICO	14
1.2.5. TRATAMENTO.....	14
1.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇAS SISTÉMICAS.....	15
2. OBJETIVO	17
3. MATERIAL E MÉTODOS	19
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSSÃO	26
5.1. A periodontite e a artrite reumatóide	28
5.1.1. Os autoantigénios gerados pelas bactérias.....	29
5.1.2. Os autoantigénios gerados pela inflamação local	30
5.1.2.1. Carbamilação	30
5.1.2.2. Rede extracelular de neutrófilos	31
5.1.3. A agressão bacteriana direta	32
5.1.4. Os efeitos inflamatórios sistémicos da periodontite.....	33
5.2. Fatores de risco comuns.....	33
5.2.1. Fatores genéticos	33

5.2.2. Fatores ambientais	34
5.3. Análise crítica	35
6. CONCLUSÃO	36
7. CASO CLÍNICO	38
8. BIBLIOGRAFIA	46
9. ANEXOS	50
ANEXO 1	51
ANEXO 2	52
ANEXO 3	57
ANEXO 4	58
ANEXO 5	59
ÍNDICE DE TABELAS	62
ÍNDICE DE FIGURAS	62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Resultados mais relevantes dos estudos analisados	23
Tabela A – Estudos excluídos após leitura integral.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Prisma flow</i>	22
Figura 2 – Registo fotográfico intraoral	41
Figura 3 – Periodontograma.	42
Figura 4 – Ortopantomografia.....	43
Figura 5 – Radiografia das mãos e punhos.....	43
Figura 6 – Registo fotográfico da cultura de amostras de placa bacteriana infra gengival.....	44
Figura 7 - <i>DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis</i> realizado na altura do diagnóstico (2010)	57
Figura 8 - Critérios do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia contra o Reumatismo (2010)	58
Figura 9 - <i>DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis</i> realizado após início da terapêutica.....	59