



FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS – FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM PERIODONTIA

CARINA SANTANA DE SOUZA

INTER-RELAÇÃO ENTRE AS PERIODONTITES E ARTRITE REUMATOIDE: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

SALVADOR - BA

2023

CARINA SANTANA DE SOUZA

**INTER-RELAÇÃO ENTRE AS PERIODONTITES E ARTRITE REUMATOIDE: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Faculdade
de Sete Lagoas - FACSETE como
requisito parcial para obtenção do
título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando José de
Oliveira.

SALVADOR - BA

2023

CARINA SANTANA DE SOUZA

**INTER-RELAÇÃO ENTRE AS PERIODONTITES E ARTRITE REUMATOIDE: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia final apresentada à
Faculdade de Sete Lagoas –
FACSETE, como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista em
Periodontia.

Prof. Dr. Fernando José de Oliveira - CENO - Salvador/BA
Orientador

Prof. Esp. Marcelo Bastos Nasciben - CENO - Salvador/BA
Avaliador

Prof. Dr. Antônio Carlos de Lacerda França - CENO - Salvador/BA
Avaliador

SALVADOR, 25 de agosto de 2023.

RESUMO

O objetivo principal desta revisão é aprofundar a correlação entre AR e DP. Ao examinar as semelhanças nos fatores imunopatológicos, exploraremos os mecanismos potenciais subjacentes ao desenvolvimento e avanço de ambas as doenças. As características patológicas compartilhadas da artrite reumatoide (AR) e da doença periodontal (DP) estimularam muitas investigações sobre sua possível correlação. A AR, uma doença autoimune marcada por inflamação crônica e produção de anticorpos que danifica as articulações sinoviais, se alinha com a inflamação crônica da DP, que atinge os tecidos de suporte ao redor dos dentes. Ambos exibem fenótipo imune adaptativo predominante semelhante e desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, com tabagismo e história genética considerados como fatores de risco. Eventualmente, o dano estrutural causado pela inflamação crônica leva à perda de função e incapacidade observadas na AR e na DP. Notavelmente, o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* tem sido associado à geração de ACPA em pacientes com AR, implicando uma interseção biológica direta entre as duas condições. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar a ligação, identificar mecanismos potenciais e estabelecer associações temporais entre AR e DP. A presente análise concentra-se principalmente na mais recente pesquisa translacional e clínica que examina a correlação entre AR e DP. Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Scopus e Web of Science. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, que abordassem a relação entre essas duas doenças.

Palavras-chave: Periodontites. Artrite reumatoide. Doenças.

ABSTRACT

The main objective of this review is to deepen the correlation between RA and PD. By examining similarities in immunopathological factors, we will explore potential mechanisms underlying the development and progression of both diseases. The shared pathological features of rheumatoid arthritis (RA) and periodontal disease (PD) have spurred many investigations into their possible correlation. RA, an autoimmune disease marked by chronic inflammation and antibody production that damage synovial joints, aligns with the chronic inflammation of PD, which targets the supporting tissues around the teeth. Both exhibit similar predominant adaptive immune phenotype and imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, with smoking and genetic history considered as risk factors. Eventually, the structural damage caused by chronic inflammation leads to the loss of function and disability seen in RA and PD. Notably, the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* has been associated with the generation of ACPA in RA patients, implying a direct biological intersection between the two conditions. However, more research is needed to confirm the link, identify potential mechanisms, and establish temporal associations between RA and PD. The present review focuses primarily on the latest translational and clinical research examining the correlation between RA and PD. A search was performed in Medline, Scopus and Web of Science databases. Articles published in the last 10 years, in English or Portuguese, that addressed the relationship between these two diseases were selected.

Keywords: Periodontitis. Rheumatoid arthritis. Illnesses.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 DOENÇA PERIODONTAL (DP)	7
2.1 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	9
2.2 DIAGNOSTICO E TRATAMENTO	10
3 ARTRITE REUMATOIDE (AR).....	11
4 ESTUDOS MECANICISTAS LIGANDO DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE	15
4.1. MODELO DE DOIS SUCESSOS ASSOCIANDO DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE	15
4.2. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA	16
4.3. LIGAÇÃO BACTERIANA ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE	17
4.3.1. O Processo de Citrulliação	17
4.4 CORRELAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE	20
4.5 “FATORES DE RISCO” QUE LIGAM DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE	21
CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos que sustentam os dentes. A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune que afeta as articulações e causa dor, rigidez e inflamação. Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse na relação entre essas duas doenças, com muitos estudos sugerindo uma possível inter-relação entre elas.

A possível associação entre artrite reumatoide (AR) e doença periodontal (DP) foi investigada devido às inúmeras semelhanças nas características patológicas e imunológicas, incluindo: (1) aumento da infiltração de células inflamatórias e imunes, incluindo neutrófilos, monócitos e linfócitos T e B; (2) aumento da liberação de mediadores pró-inflamatórios, como o fator e além disso, a diminuição dos níveis de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-10 e o fator de crescimento transformador- β (TGF- β) também são relatados em AR e PD. A DP e a AR também levam à inflamação sistêmica, indicada pelo aumento dos níveis de proteína C-reativa (PCR) no plasma. Fatores ambientais (fumante) e antecedentes genéticos (polimorfismos gênicos) também são considerados fatores de risco para ambas as condições

O objetivo principal desta revisão é aprofundar a correlação entre AR e DP, examinando as semelhanças nos fatores imunopatológicos, exploraremos os mecanismos potenciais subjacentes ao desenvolvimento e avanço de ambas as doenças.

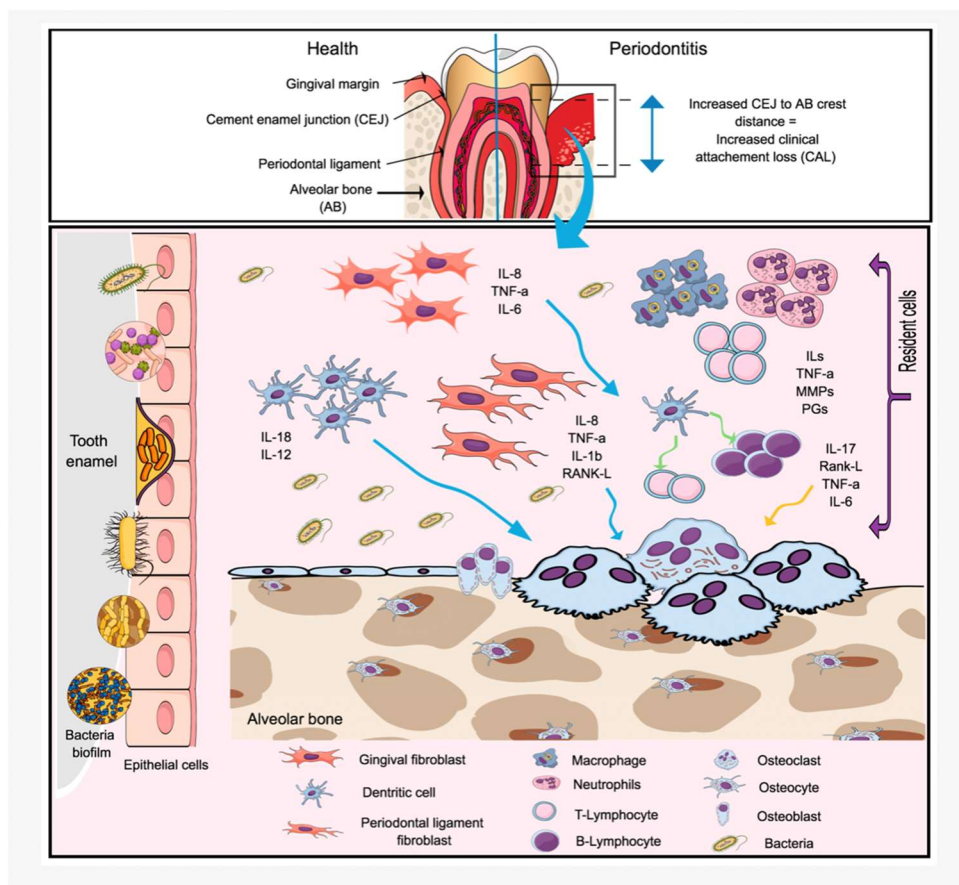
Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Scopus e Web of Science, utilizando os seguintes termos: "periodontite", "artrite reumatóide", "inter-relação", "inflamação", "autoimunidade" e "citocinas". Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, que abordassem a relação entre essas duas doenças.

2 DOENÇA PERIODONTAL (DP)

A periodontite, uma doença inflamatória crônica, é a principal causa de perda dentária em todo o mundo. Com 46% da população dos EUA afetada, de acordo com o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), a doença tem um impacto significativo na qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Além disso, o ônus econômico da doença dentária é impressionante, com os custos do tratamento de DP respondendo por mais de 70% dos US\$ 416 bilhões previstos para serem gastos todos os anos em todo o mundo. No Reino Unido, cerca de 5% da população - cerca de 3 a 4 milhões de indivíduos - sofre de DP grave, custando ao Serviço Nacional de Saúde (NHS) 2 bilhões de libras por ano. Além disso, a periodontite tem sido associada a uma variedade de condições inflamatórias sistêmicas, incluindo artrite, diabetes mellitus tipo 2 e aterosclerose, por meio de vários estudos realizados nas últimas três décadas (EKEL et al., 2015).

A doença periodontal é uma inflamação persistente dos tecidos orais de suporte, como a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar. Esta condição é causada por um biofilme microbiano nas superfícies dos dentes que resultou em um estado disbiótico. O sistema imunológico do hospedeiro é responsável pela maior destruição, sustentada e desencadeada pela disbiose. Essa disbiose é comparável à perturbação nas superfícies da mucosa intestinal, na qual uma comunidade microbiana estável composta principalmente por aeróbios Gram-positivos se transforma em uma comunidade microbiana patogênica caracterizada por micro-organismos microaerófilos e anaeróbicos gram-negativos. O "complexo vermelho" de três espécies bacterianas - *P. gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* - está intimamente relacionado com a Doença Periodontal (CORREA et al., 2019).

Os eventos moleculares que ocorrem durante a patogênese da DP são brevemente descritos na Figura 1. É importante ressaltar que, como uma condição inflamatória crônica, os padrões moleculares microbianos e derivados do hospedeiro (PAMPs e DAMPs) se acumulam no microambiente juntamente com as células imunes inatas e adaptativas produzindo inúmeros mediadores inflamatórios, como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 (POTEMPA; MYDEL; KOZIEL, 2017).



Fonte: MOLON et al. (2019)

O desenvolvimento e a gravidade da Doença Periodontal (DP) variam muito devido a fatores genéticos e riscos ambientais, como doenças sistêmicas que dificultam a resposta imune, tabagismo e medicamentos. Assim como a Artrite Reumatóide (AR), a DP é considerada uma condição multifacetada, com distúrbios relacionados à inflamação (como a AR), criando um desequilíbrio entre a microbiota oral e o hospedeiro, aumentando a probabilidade de início da DP e aumentando a perda de tecido periodontal (SOUNDIA et al., 2016).

A periodontite é caracterizada por inúmeras características clínicas, como sangramento nas gengivas, recessão gengival e perda de dentes. O diagnóstico é obtido por meio de exame radiográfico intraoral, sangramento à sondagem (BOP) e profundidade de sondagem (PPD) juntamente com fixação clínica e níveis ósseos alveolares. Raspagem e alisamento radicular podem controlar o biofilme oral, melhorar a higiene bucal e eliminar a placa e o biofilme dental. No entanto, definições de caso variadas e critérios de gravidade limitam a comparabilidade dos resultados

dos estudos, e poucos estudos incluíram o estado inflamatório (sangramento à sondagem) como critério de avaliação (BINGHAM; MONI, 2013).

2.1 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A gravidade dos sintomas apresentados depende da virulência da bactéria encontrada na placa dentária e da resposta imune do hospedeiro. A expressão da periodontite depende de sua natureza agressiva ou crônica. Os sinais típicos podem incluir sangramento espontâneo, profundidades de sondagem superiores a 3 mm, perda óssea, recessão gengival, mobilidade dentária e dor. Além disso, halitose, deslocamento dentário e desconforto podem se manifestar, com casos graves culminando na perda do dente (DENTINO et al., 2013).

A doença periodontal tem uma etiologia complexa, mas a placa bacteriana é um fator chave. Entre os microorganismos, *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e espiroquetas são os principais culpados. No entanto, é importante observar que fatores secundários ou de risco também afetam o início, a progressão e a apresentação clínica da doença. Alguns desses fatores são genéticos, como deficiências, polimorfismos, raça, sexo e idade, enquanto outros são modificáveis, como tabagismo, estresse, diabetes, infecção por HIV, dieta ou medicamentos (PERIODONTOLOGY, 2015).

A patogênese da doença periodontal está principalmente ligada à forma como o hospedeiro reage à existência persistente de placa bacteriana, marcando-a como fator inicial. Fatores adicionais têm igual importância, pois podem afetar a suscetibilidade à doença, manifestações clínicas, crescimento microbiano e resposta ao tratamento (JEFFCOAT et al., 2014).

A fisiopatologia da periodontite gira em torno da resposta inata e adaptativa do hospedeiro, que trabalha para conter a fonte de infecção. Infelizmente, esta contenção leva à destruição gradual dos tecidos periodontais (ERCIYAS et al., 2013).

Quando antígenos e produtos bacterianos como lipopolissacarídeos e peptidoglicanos se ligam a receptores toll-like nas células hospedeiras, uma cascata de respostas inflamatórias é iniciada. Neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos são ativados, produzindo mediadores inflamatórios e metaloproteinases

que eventualmente levam à destruição do colágeno e reabsorção óssea (BARATA, 2016).

Quando o mecanismo de defesa inicial do corpo, a resposta desencadeada, se mostra insuficiente para remover o estímulo microbiano, ocorre um processo inflamatório crônico, causando a degradação gradual dos tecidos periodontais. Essa degradação é uma marca registrada da periodontite (ERCIYAS et al., 2013).

2.2 DIAGNOSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico preciso das doenças periodontais requer uma coleta meticulosa de dados por meio de anamnese, exame periodontal e exame radiográfico (DENTINO et al., 2013).

De acordo com a classificação de 2015 da Academia Americana de Periodontia, a periodontite pode ser categorizada em formas crônicas e agressivas. Fatores clínicos como idade de início, taxa de progressão, padrão de destruição, grau de inflamação, quantidade de placa e cálculo determinam a classificação. A localização da periodontite também pode ser utilizada para diferenciação, podendo ser localizada ou generalizada. A periodontite crônica pode ser classificada como localizada se acometer menos de 30% dos locais acometidos e generalizada se acometer mais de 30% (PERIODONTOLOGY, 2015)

A periodontite agressiva é categorizada como localizada se afetar os primeiros molares ou incisivos, com pelo menos dois dentes permanentes perdendo suporte interproximal, e generalizada se houver perda de suporte interproximal em pelo menos três dentes permanentes que não sejam molares ou incisivos. A gravidade da periodontite também pode ser subclassificada como leve, moderada ou grave, dependendo da perda do nível de inserção clínica ser menor ou igual a 2mm, menor que 5mm ou maior ou igual a 5mm, respectivamente. Conforme observado anteriormente, a gengivite é uma condição tratável que requer a remoção e redução das causas subjacentes. Isso leva à cessação dos sintomas inflamatórios e eventual recuperação dos tecidos gengivais afetados (BARATA, 2016).

Quando se trata de periodontite, o processo de tratamento é duplo: procedimentos que visam interromper a progressão da doença e procedimentos regenerativos focados na reconstrução das estruturas já destruídas pela doença (ERCIYAS et al., 2013).

Um plano de tratamento abrangente em quatro estágios é a abordagem recomendada para a saúde periodontal. A fase sistêmica inicial requer um histórico médico detalhado para determinar o impacto das doenças sistêmicas e os tratamentos subsequentes na saúde bucal. A fase higiênica visa eliminar a placa bacteriana por meio de um procedimento básico, incluindo instrução higiênica, raspagem e raspagem da raiz. A extração dentária é necessária em casos de prognóstico impossível. A fase cirúrgica seguinte depende da cooperação do paciente e visa corrigir defeitos periodontais, eliminando bolsas. Por fim, a fase de suporte é focada no tratamento de manutenção para prevenir ou reduzir a progressão e recorrência da doença (JEFFCOAT et al., 2014).

Como outras especialidades médicas, a criação de um plano de tratamento para doenças periodontais requer um exame minucioso do histórico do paciente e um registro cuidadoso da observação. É fundamental investigar condições sistêmicas que possam interagir com doenças periodontais, conforme a literatura, e tomar precauções especiais no tratamento de pacientes com essas condições. Esses pacientes podem já estar recebendo tratamento para outras doenças (BARATA, 2016).

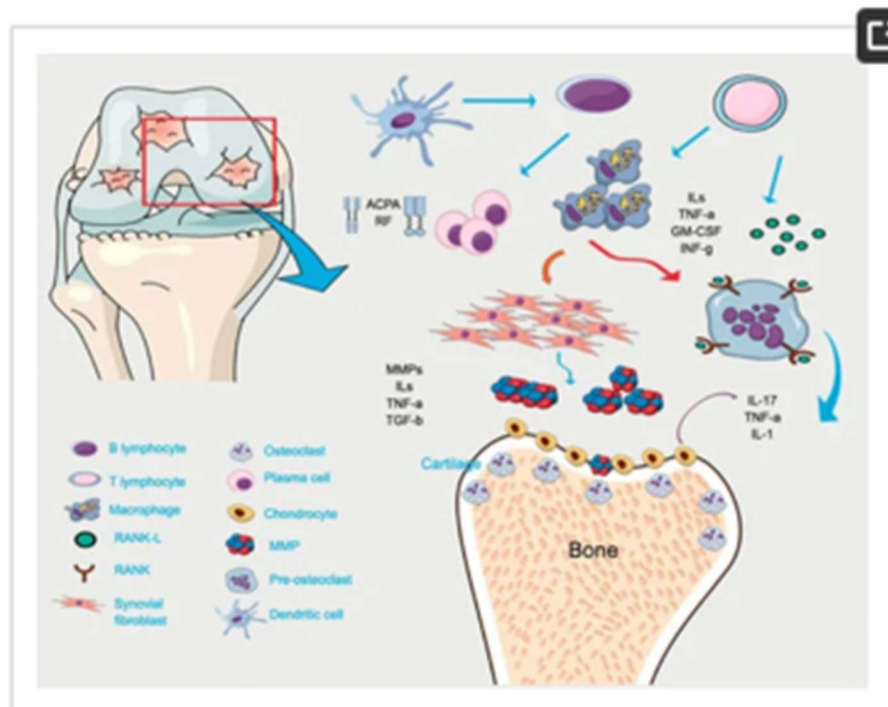
3 ARTRITE REUMATOIDE (AR)

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que causa inflamação sinovial e hiperplasia, levando a danos articulares irreversíveis, perda de função, dor crônica e incapacidade progressiva. Essa condição afeta até 1% da população mundial, sendo as mulheres três vezes mais propensas a ela. A AR está ligada a várias comorbidades, incluindo distúrbios cardiovasculares e esqueléticos, como perda óssea, erosão articular, anquilose e fraturas, levando a carga socioeconômica e mortalidade significativas. Embora a causa exata da AR permaneça incerta, acredita-se que ela resulte de uma complexa interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais, como tabagismo prolongado e fatores de risco infecciosos, que desencadeiam a formação de autoanticorpos e o início da AR (MOLON et al., 2016).

O diagnóstico de AR envolve exame físico, história clínica e exames laboratoriais, de acordo com os critérios da EAR. A presença de ACPAs e/ou anticorpos FR, bem como níveis anormais de PCR e VHS, também são

considerados. Além disso, técnicas de imagem como ressonância magnética e pontuação DAS28, com base no número de articulações inchadas e sensíveis, avaliação global do paciente e níveis de PCR/ESR, também auxiliam na avaliação da atividade da doença. As opções de tratamento compreendem principalmente terapia medicamentosa, como analgésicos, AINEs, DMARDs biológicos e não biológicos, fisioterapia e cirurgia, com o objetivo de aliviar os sintomas, retardar o dano articular e induzir a remissão (SINGH et al., 2016).

As características patológicas da AR são caracterizadas pela hiperplasia do revestimento da membrana sinovial, causada por um influxo de células inflamatórias, como linfócitos T e B, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas na cavidade sinovial e articular. Isso resulta na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, GM-CSF e RANKL, que desempenham papel central na patogênese da AR. Essas citocinas promovem a destruição articular estimulando fibroblastos sinoviais e condrócitos a secretar enzimas degradadoras de colágeno (MMPs) e ativando a diferenciação osteoclástica, levando à destruição óssea e cartilaginosa. A Figura 2 ilustra os processos celulares e moleculares significativos envolvidos na patogênese da AR (ARAUHO; MELO; LIMA, 2015).



Fonte: MOLON et al. (2019)

Estudos recentes enfatizaram a importância da citrulinização e da produção de autoanticorpos no desenvolvimento da AR. A detecção de anticorpos anti-proteína da citrulina (ACPA) por meio de um teste diagnóstico tem alta especificidade de 95-98% e pode ser observada no soro de 70% dos pacientes com AR uma década antes do diagnóstico inicial. A AR ACPA-positiva está associada a uma doença mais grave do que a AR ACPA-negativa. Por outro lado, o fator reumatoide (FR) tem especificidade limitada para o diagnóstico precoce da doença e é detectável em várias outras doenças. O FR, um anticorpo policlonal que se liga à região Fc da imunoglobulina G (IgG), serve como outro critério diagnóstico para AR, mas não avança sozinho na progressão da doença (ABDOLLAHI-ROODSAZ; ABRAMSON; SCHER, 2016).

Pesquisas recentes sugeriram que o microbioma pode desempenhar um papel no desenvolvimento da artrite inflamatória, atuando como um agente modificador ou fator ambiental. Observações experimentais mostram que, em condições livres de germes, o desenvolvimento de artrite em modelos animais de RA com nocaute para IL-1 e K/BxN foi significativamente reduzido, indicando a conexão entre o microbioma intestinal e a patogênese da artrite. As superfícies mucosas, incluindo o pulmão, o intestino e os tecidos periodontais, servem como locais de vigilância imunológica e as violações da tolerância imunológica nessas áreas podem contribuir para o desenvolvimento da artrite. Os autoanticorpos foram identificados anos antes mesmo dos sintomas articulares se manifestarem, indicando que as respostas autoimunes que começam em superfícies mucosas colonizadas microbianamente podem se estender para locais extramucosos, como articulações sinoviais, contribuindo para os sintomas de AR. Pacientes com AR demonstraram ter uma carga bacteriana maior, espécies patogênicas aumentadas e uma microbiota oral mais diversa associada à doença periodontal em comparação com controles saudáveis. Além disso, um aumento de espécies patogênicas como *Prevotella*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Parvimonas micra* no microbioma oral tem sido associado a condições mais graves de AR, incluindo o número de articulações doloridas e inchadas, em pacientes com AR e doença periodontal (EVANS-MARIN et al., 2018).

O papel dos microrganismos no intestino e nos tecidos extra-articulares não pode ser negligenciado na patogênese da doença reumática. Eles servem como potenciais iniciadores de condições inflamatórias imunomediadas em locais

distantes. A microbiota oral, por exemplo, é composta por mais de 700 espécies diferentes localizadas abaixo da margem gengival e tem sido associada à progressão da doença. Algumas das hipóteses incluem permeabilidade epitelial e mucosa, tráfego de células imunes para as articulações e perda de tolerância imunológica aos componentes da microbiota. Patógenos da região periodontal podem atingir a corrente sanguínea, colonizar locais distantes e levar a processos patológicos, principalmente com bacteremia frequente e de baixa intensidade causada pela mastigação ou escovação. Estudos demonstraram a presença de DNA de determinados microrganismos no líquido sinovial de pacientes com AR, sendo detectados altos títulos de anticorpos contra eles no soro e líquido sinovial de pacientes com AR. Tem sido sugerido que o aumento do número de microrganismos Gram-negativos no intestino leva ao aumento de metabólitos tóxicos que atingem a corrente sanguínea, resultando eventualmente em inflamação articular.

A pesquisa trouxe à tona uma compreensão mais profunda de como as exposições ambientais da mucosa e a disbiose podem ser elementos desencadeantes no aparecimento da AR. Há uma hipótese que sugere que a autoimunidade relacionada à imunoglobulina A (IgA) (ACPA) pode ser uma causa potencial no desenvolvimento da AR. Estudos centrados em isotipos de autoanticorpos e plasmablastos levaram à postulação dessa teoria (BRUSCA; ABRAMSON; SCHER, 2014).

A este respeito, Barra et al. (2013) determinaram a prevalência de vários ACPAs em parentes de primeiro grau e descobriram que a taxa de positividade ACPA em pacientes com AR não afetados era muito alta. Além disso, nos parentes de primeiro grau, os ACPAs não foram significativamente associados ao SE, tabagismo, sintomas de AR ou DP. O perfil ACPA desses pacientes consistiu predominantemente do isótipo IgA e esse resultado pode ser sugerido como possível indicativo do isótipo IgA na patogênese da AR.

Holers et al. (2018) confirmaram elegantemente que o pulmão também desempenha um papel importante na patogênese da AR. Eles demonstraram em indivíduos com alto risco de desenvolvimento de AR que a resposta de anticorpos mais específica da citrulina no escarro foi aquelas ao fibrinogênio, vimentina, apolipoproteína E e fibronectina. Além disso, a produção de ACPA da mucosa no pulmão, e possível em outros tecidos, está associada à presença de inflamação local

e ao aumento dos níveis de formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET). Esses achados apoiaram a função fundamental do pulmão na autoimunidade relacionada à AR inicial. Eles também sugeriram que o evento inicial mais importante no desenvolvimento pré-clínico da AR é a perda da função de barreira mucosa e a disseminação sistêmica de uma resposta IgG ACPA em vez da perda de tolerância aos autoantígenos. No entanto, os estudos que avaliam a hipótese de origem da mucosa são limitados porque nem todos eles permitem a relação dos eventos precisos da mucosa presentes no início do tempo ou pontos durante os quais tais exposições teriam influenciado os fenótipos autoimunes simultâneos, bem como o desenvolvimento subsequente da AR. Neste contexto, mais estudos são necessários para esclarecer esses aspectos.

Para obter uma compreensão completa do impacto das interações mucosa-ambiente no desenvolvimento da AR, sugerimos aprofundar o artigo de Lucchino et al. (2019) e uma revisão do grupo Holers et al (2018).

4 ESTUDOS MECANICISTAS LIGANDO DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE

A pesquisa sobre as ligações potenciais entre a AR e a DP investiga as vias moleculares primárias que contribuem para o desenvolvimento de ambas as condições.

4.1. MODELO DE DOIS SUCESSOS ASSOCIANDO DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE

Segundo Golub et al. (2015) A AR e a DP podem ser ligadas por meio do modelo "dois hits". O primeiro "hit" envolve um surto de microorganismos anaeróbicos e seus antígenos no microambiente periodontal, resultando em eventos de periodontite, como aumento da produção de citocinas de cicatrização óssea (IL-6, IL-1, TNF- α) e proteinases destrutivas de tecidos (MMPs). O segundo "hit" é uma doença sistêmica como a AR, que causa um aumento nos biomarcadores sorológicos de inflamação sistêmica como PCR, IL-6, IL-1 β , PGE2, MMPs e TNF- α . Níveis elevados de mediadores inflamatórios no soro podem excitar ainda mais as células imunes no periodonto, aumentando a produção de MMPs e RANKL,

exacerbando assim a destruição dos tecidos conjuntivos - mineralizados e não mineralizados. Este processo é semelhante à ativação do osteoclastolato.

No contexto de como a doença periodontal (DP) afeta a artrite reumatoide (AR), Wegner et al. (2013) propôs um modelo de "dois golpes". Segundo esse modelo, o primeiro acerto ocorre devido ao aumento de *P. gingivalis*, que produz PAD (peptidilarginina deiminase). Esse aumento de PAD leva à citrulinização local de bandas peptídicas, o que cria mais APCAs (anticorpos anti-proteína citrulinada). Por fim, essa reação autoimune se intensifica e resulta na inflamação crônica que é uma característica da artrite.

4.2. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA

Tanto a Artrite Reumatoide (AR) quanto a Doença de Parkinson (DP) compartilham um componente genético, potencialmente tornando certos indivíduos mais suscetíveis a desenvolver qualquer uma das condições. O gene HLA-DRB1, especificamente o alelo Shared Epitope (SE) que o codifica, é um contribuinte genético significativo para a AR, respondendo por mais de 80% da suscetibilidade à destruição articular. Este gene é responsável pela produção de cadeias beta do MHC classe II que podem se ligar a peptídeos citrulinados, aumentando potencialmente sua imunogenicidade. Pesquisas recentes mostraram que níveis elevados de IgG anti-RgpB interagem apenas com SE HLA-DRB1 em pacientes com AR ACPA-positivo, indicando que essa variação genética desempenha um papel na resposta do antígeno citrulinado (GEHLOT et al., 2016).

Alelos DRB1 que codificam SE têm sido associados a erosões ósseas na AR e destruição óssea alveolar durante a progressão da DP. Pesquisas recentes destacaram que camundongos transgênicos, portadores de um alelo SE HLA-DRB1 humano, exibem reabsorção óssea alveolar espontânea e alterações esqueléticas osteopênicas. Isso se manifesta em tíbias mais finas e um declínio na área óssea total da medula e dos ossos tibiais corticais. Além disso, camundongos SE positivos apresentam superexpressão das citocinas pró-inflamatórias IL-17 e TNF- α . SE serve como um ligante de transdução de sinal que promove a diferenciação de Th17 e osteoclastos, piorando a gravidade da AR. Esses achados oferecem uma nova perspectiva sobre a ligação entre SE e erosões ósseas em doenças inflamatórias, indicando que existe uma sobreposição genética entre AR e DP (FU et al., 2013).

A pesquisa sugeriu que o HLA-DRB1 SE poderia ser um fator de risco para a doença periodontal. O estudo de Sandal et al. constatou que HLA-DRB1 pode desempenhar um papel na produção de ACPA quando *P. gingivalis* infecta camundongos por via oral. Além disso, o estudo demonstrou que a enzima PAD era necessária para a citrulação de proteínas do hospedeiro, o que poderia ligar a DP à AR. Esses achados sugerem que *P. gingivalis* pode ser responsável por induzir a citrulação de peptídeos do hospedeiro por meio da enzima PAD, levando à produção de ACPAs que podem potencialmente reagir de forma cruzada com antígenos do hospedeiro nas articulações e contribuir ou piorar a AR (SANDAL et al., 2016).

4.3. LIGAÇÃO BACTERIANA ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE

A conexão entre disbiose microbiana e DP despertou interesse em investigar o potencial envolvimento de certas espécies bacterianas no desenvolvimento da AR.

4.3.1. O Processo de Citrulliação

Em 2004, a conexão entre *P. gingivalis* e a patogênese da AR foi inicialmente estabelecida por meio da expressão de DAP e do processo de citrulinação. A PAD, uma enzima encontrada nas células do sistema imunológico, desencadeia a transformação pós-traducional da arginina em citrulina, processo responsável pela produção de anticorpos anti-CCP. A isoforma PADI4, que é inativa durante a homeostase, é particularmente relevante para processos autoimunes. A superprodução de proteínas citrulinadas pode causar a formação de autoantígenos, levando ao desenvolvimento de autoanticorpos e subsequente patogênese da doença reumática (SCANNAPIECO, 2016).

Atualmente, apenas *P. gingivalis*, o microrganismo oral mais frequentemente encontrado em casos de DP, expressa a enzima PPAD (diferente da enzima PAD humana). Isso é significativo, pois a enzima PAD é um colaborador direto da formação de ACPA, que é vital para o aparecimento e desenvolvimento da AR. A conversão da enzima de arginina em citrulina leva a alterações protéicas subsequentes, que podem desencadear uma resposta imune a autoantígenos citrulinados em indivíduos geneticamente predispostos (como aqueles com epítomos

compartilhados). Além disso, os DAPs derivados de bactérias podem aumentar a citruliação associada aos DAPs derivados do hospedeiro, o que pode levar a uma produção de ACPA mais significativa. Esses eventos podem anteceder o início da AR, indicando um potencial papel etiológico na patogênese da doença. Ao comparar *P. gingivalis* de tipo selvagem (WT) com *P. gingivalis* deficiente em PAD ou *P. intermedia* (sem PAD), estudos translacionais revelam que PPAD serve como um elo mecanístico crucial entre infecção periodontal induzida por *P. gingivalis* e AR. Significativamente, WT *P. gingivalis* desencadeia um aumento dramático em autoanticorpos para colágeno tipo II e epítomos citrulinados, enquanto a variante nula de PPAD não. Curiosamente, um inibidor de proteína arginina deiminase (conhecido como inibidor de Pan-PAD ou Cl-amidina) pode atenuar a gravidade da artrite induzida por colágeno (CIA) em camundongos, indicando assim uma ligação direta entre PPAD e AR (DARRAH; ANDRADE, 2018).

P. gingivalis não apenas gera PPAD, mas também aciona células imunes para produzir citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e IL-1 β . Curiosamente, quando a infecção oral por *P. gingivalis* ocorre antes da indução da AR, o sistema imunológico é estimulado, levando a um desenvolvimento acelerado da artrite por meio de uma resposta das células Th17. Além disso, *P. gingivalis* pode invadir condrócitos humanos primários quando cultivados in vitro, resultando em respostas celulares alteradas que podem contribuir para o dano tecidual durante a patogênese da AR (MARESZ et al., 2013).

Essas observações sugerem que a DP, que está ligada a uma maior prevalência de *P. gingivalis*, pode desencadear o desenvolvimento da AR via citriliação e ativação de vias relacionadas a Th17. Em conclusão, as evidências apontam para um papel crucial desempenhado por *P. gingivalis* na relação causal entre DP e AR (MYSK et al., 2014).

Em uma investigação clínica, os pesquisadores exploraram a correlação entre *P. gingivalis* e o título de ACPA em pacientes. Seus achados sugerem que a infecção oral pode desencadear respostas autoimunes da AR em pacientes com DP. O estudo propõe que pacientes com AR que têm DP suscetível podem desenvolver antígenos citrulinados produzidos pela DAP, causando inflamação intra-articular. A expressão de imunocomplexos contendo RF por peptídeos citrulinados com PAD leva a uma reação inflamatória local via receptores Fc e C5a nos tecidos periodontais

e na sinóvia. Consequentemente, esses resultados implicam uma influência mútua entre DP e AR, mediada por ACPAs e RF (LAPPIN, et al., 2013).

A presença de *P. gingivalis* no microbioma oral de pacientes com AR está intimamente ligada à ACPA. Os pesquisadores acreditam que o acúmulo de proteínas citrulinadas e a tolerância enfraquecida dos pacientes com AR em relação a elas levam à criação de autoanticorpos. Isso, por sua vez, leva ao desenvolvimento de uma forma agressiva da doença e ao aparecimento precoce de erosões ósseas. Um estudo também demonstrou que pacientes com AR com DP têm concentrações elevadas de ACPA e anticorpos contra *P. gingivalis*, juntamente com uma correlação entre concentrações mais altas de ACPA e maior reabsorção óssea alveolar (FUGGLE et al., 2016).

Enquanto *P. gingivalis* é extensivamente examinado no contexto da doença periodontal (DP) e sua relação com a artrite reumatóide (AR), há um novo contendor na mistura. Um estudo revelou que *A. actinomycetemcomitans*, outro organismo patogênico do periodonto, é um gatilho potencial para a patogênese da AR, fornecendo assim uma nova ligação entre as duas condições. O estudo indicou que o *A. actinomycetemcomitans* provoca hipercitrulinação nos neutrófilos do hospedeiro, ativando as enzimas citrulinantes por meio da virulenta leucotoxina A (LtxA). Isso resultou em alterações na morfologia dos neutrófilos e na liberação de proteínas citrulinadas. O estudo também estabeleceu que a exposição ao *A. actinomycetemcomitans* leucotóxico foi confirmada em pacientes com AR com DP e foi positivamente associada aos níveis de ACPA. Em outro estudo, o mesmo grupo relatou que pacientes com sintomas de artrite e anticorpos anti-CCP apresentaram diminuição significativa dos sintomas com a administração de antibióticos contra *A. actinomycetemcomitans* (KONIG et al., 2016).

Schwenzer et al. (2017) conduziram um estudo para investigar se a *P. intermedia*, uma bactéria periodontopatogênica, desempenhava um papel no desenvolvimento da AR. Seu objetivo era examinar a resposta de anticorpos para CK-13, um novo peptídeo citrulinado citoqueratina 13 encontrado no GCF de pacientes com AR, para determinar como a doença periodontal induziu ACPAs. O estudo revelou que as especificidades finas de ACPA estavam ligadas a *P. intermedia*, com anticorpos cCK13-1 visivelmente relacionados a anti-cTNC5. Esta correlação implica fortemente que a *P. intermedia* está envolvida na causa da AR.

No entanto, estudos pré-clínicos anteriores não relataram nenhum papel para essa bactéria na patogênese da AR.

4.4 CORRELAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE

O conceito de sepse dentária causando inflamação em todo o corpo, incluindo artrite, surgiu pela primeira vez no século 19 e ganhou mais força no século 20. Apesar da decisão da American Medical Association em 1952 de que a extração dentária não era um tratamento cientificamente comprovado para reduzir a gravidade ou os sintomas da AR, a prática continuou até a década de 1970, quando medicamentos eficazes para AR, como a penicilamina, se tornaram disponíveis (MYSAK et al., 2014).

Pesquisas extensas investigaram os possíveis vínculos que conectam a DP e a AR, com muitos estudos demonstrando uma correlação entre as duas condições. Em estudos anteriores, os pesquisadores exploraram a prevalência de AR em pacientes com DP. Mercado e outros. descobriram que pacientes com doença de Parkinson moderada a grave eram mais propensos à AR. O estudo analisou 1.412 indivíduos, segregando-os em dois grupos - um com DP e o outro sendo um grupo controle em tratamento odontológico geral. A prevalência de AR foi significativamente maior no grupo DP do que no grupo controle, com pacientes com AR mais propensos a ter DP moderada a grave. É importante observar que este estudo se baseou em parâmetros auto-relatados de AR e DP não validados (KONIG et al., 2016).

Numerosos estudos têm como objetivo determinar se há uma maior incidência de DP em indivíduos com AR pré-existente. A maioria desses estudos empregou os critérios para DP descritos pela Associação Americana de Periodontologia e os critérios para AR descritos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Para avaliar a relação entre DP e AR, vários fatores foram examinados, incluindo fatores genéticos, fatores pró-inflamatórios e a presença de diversas espécies de DNA bacteriano oral em amostras obtidas de bolsas periodontais, soro e fluidos sinoviais de pacientes com AR. A análise revelou que a gravidade da DP ocupa o terceiro lugar entre os preditores mais fortes de AR, seguindo apenas o sexo feminino e o tabagismo. Tais achados indicam fortemente

que DP e AR compartilham um mecanismo molecular comum e, portanto, são altamente correlacionados (LAPPIN, et al., 2013).

A inflamação crônica é uma marca registrada da DP e da AR, com o TNF α identificado como um mediador pró-inflamatório significativo. Na AR, os macrófagos articulares são a fonte primária de TNF α . Schwenzer et al. (2017) descobriram que níveis plasmáticos aumentados de TNF α correspondem à inflamação sistêmica e podem contribuir para o desenvolvimento de DP em pacientes com AR. De fato, pacientes com AR com TNF α elevado tendem a apresentar parâmetros clínicos periodontais piores, incluindo sangramento à sondagem, redução da fixação clínica e maior profundidade da bolsa de sondagem. Curiosamente, o TNF α também está ligado à gravidade da DP em pacientes com diabetes tipo 2. Uma limitação dos estudos que investigam os níveis de mediadores pró-inflamatórios na DP e na AR é o tratamento dos sintomas da AR durante a pesquisa. Como resultado, a falta de níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, como TNF α e proteína C reativa, em pacientes com DP e AR pode ser atribuída ao manejo farmacológico da AR (DARRAH; ANDRADE, 2018).

4.5 “FATORES DE RISCO” QUE LIGAM DOENÇA PERIODONTAL E ARTRITE REUMATOIDE

A DP e a AR compartilham muitas semelhanças em sua inflamação crônica que resulta em dano tecidual. Embora as origens de ambas as doenças tenham múltiplos fatores, incluindo componentes genéticos e ambientais, a teoria de que as bactérias são responsáveis pela DP é amplamente aceita. No entanto, não há evidência direta para provar que a AR tem uma fonte microbiana. Por outro lado, acredita-se que a autoimunidade contribua para a DP, conforme sugerido por estudos que detectaram anticorpos para elementos hospedeiros como colágeno e DNA, aumento da linfotoxicidade e agregação de anticorpos contra células epiteliais orais e fibroblastos (KONIG et al., 2016).

As doenças autoimunes são amplamente influenciadas pela genética, sendo o principal fator de risco atribuído às moléculas do complexo de histocompatibilidade classe II (MHC II). Alelos presentes em HLA-DR4, -DR1 e -DR10 promovem fortemente a geração de anticorpos autoimunes por favorecer a apresentação de

epítomos citrulinados. Esses alelos afetam notavelmente o EQKRAA, seis aminoácidos localizados na fenda de ligação do peptídeo da molécula do MHC II, conhecidos coletivamente como “epítomos compartilhados”. O desenvolvimento da Artrite Reumatóide (AR) está intimamente associado a epítomos compartilhados, que estão ligados principalmente à produção de anticorpos contra proteínas citrulinadas. Notavelmente, o HLA-DR4 está ligado à DP rapidamente progressiva, com epítomos compartilhados encontrados com mais frequência em pacientes com DP do que em grupos de controle (DARRAH; ANDRADE, 2018).

Acredita-se que as variantes genéticas da tirosina fosfatase (PTPN22) desempenhem um papel na ativação das células T e B, e pode haver uma correlação entre DP e AR. Estudos identificaram o fator regulador do interferon 5 (IRF5) e a proteína 1 do dedo de zinco do domínio PR (PRDM1) como fatores comuns de suscetibilidade entre as duas doenças. Além disso, modificações epigenéticas no cromossomo X podem ser uma razão para a elevada incidência de AR entre mulheres com DP (SCANNAPIECO, 2016).

Fumar é um perigo para o meio ambiente e pode aumentar o risco de DP e AR. Estudos realizados em grandes grupos de pessoas estabeleceram uma forte ligação entre tabagismo e AR, pois estimula a citrulação de peptídeos por PAD2 e PAD4. Esta descoberta amplia o papel dos ACPAs na patologia AR ACPA-positiva. No entanto, não explica a AR ACPA negativa. Fumar exacerba a DP e a AR ao permitir o crescimento bacteriano. Um estudo em pacientes com DP mostrou que fumar aumentou a carga de bactérias como *T. forsythia*, *P. micros*, *F. nucleatum* e *C. rectus* na placa dentária subgengival (LAPPIN, et al., 2013).

Quando se trata de crescimento bacteriano, o vírus Epstein-Barr (EBV-1) e a infecção por citomegalovírus podem ser um fator crítico. Esses vírus aumentam a colonização de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*) e *T. denticola* nas gengivas. Estudos baseados em PCR mostraram que em pacientes com DP grave, o tecido gengival reflete EBV em 71-89% dos casos e citomegalovírus em 65-78%. No entanto, apenas 6% dos pacientes de controle saudáveis apresentaram esses vírus (DARRAH; ANDRADE, 2018).

CONCLUSÃO

A relação entre AR e DP está bem estabelecida através de vários modelos animais e estudos epidemiológicos. Essa conexão pode ser atribuída à suscetibilidade genética via alelos HLA-DRB1 e status microbiano, incluindo a bactéria *P. gingivalis* e a disbiose de locais distantes. Apesar disso, os mecanismos biológicos responsáveis pela exacerbação das duas doenças permanecem obscuros, e os pesquisadores devem conduzir experimentos pré-clínicos bem planejados para estabelecer relações de causa e efeito. Ensaio clínicos randomizados e controlados em grande escala também são necessários para avaliar o impacto do tratamento da DP na artrite. Uma avaliação clínica abrangente dos tecidos periodontais em pacientes com AR-PD pode ajudar a definir essas relações.

O aumento da compreensão da ligação entre essas duas doenças pode levar a um melhor tratamento de doenças inflamatórias. Compreender a ligação entre AR e DP e os processos biológicos subjacentes é crucial para o tratamento eficaz de pacientes com necessidade de artrite ou tratamento periodontal. À luz dessa associação, um protocolo de tratamento revisado pode ser estabelecido para pacientes com AR, incluindo exames periodontais de rotina.

O diagnóstico positivo de DP exigiria tratamento para inflamação periodontal através do NSPT. Da mesma forma, a medicação pode melhorar a saúde periodontal de pacientes diagnosticados com AR. A colaboração entre reumatologistas e periodontistas é fundamental para garantir resultados clínicos ideais para os pacientes. Ao reconhecer essa forte associação, os profissionais de saúde podem melhorar as modalidades de tratamento e gerenciar melhor os pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAHI-ROODSAZ, S.; ABRAMSON, S.B.; SCHER, J.U. O papel metabólico da microbiota intestinal na saúde e nas doenças reumáticas: Mecanismos e intervenções. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016, 12, 446–455
- ARAUJO, V.M.; MELO, I.M.; LIMA, V. Relação entre Periodontite e Artrite Reumatoide: Revisão da Literatura. *Mediat. Inflam.* 2015, 2015, 259074
- BARATA, Maria Leonor de Almeida Carvalho. **Associação entre periodontite e artrite reumatoide**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal)
- BARRA, L. et al. Anticorpos de proteína anticitrulinada em parentes de primeiro grau não afetados de pacientes com artrite reumatoide. *Rheum de Artrite.* 2013, 65, 1439–1447
- BINGHAM, C.O.; MONI, M. Doença periodontal e artrite reumatoide: As evidências se acumulam para interações fisiobiológicas complexas. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013, 25, 345–353
- BRUSCA, S.B.; ABRAMSON, S.B.; SCHER, J.U. Microbioma e inflamação da mucosa como gatilhos extra-articulares para artrite reumatoide e autoimunidade. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014, 26, 101–107
- CORREA, J.D. et al. Disbiose microbiana oral ligada ao agravado da condição periodontal em pacientes com artrite reumatoide. *Sci. Rep.* 2019, 9, 8379.
- DARRAH, E.; ANDRADE, F. Artrite reumatoide e citrulliação. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018, 30, 72–78.
- DENTINO, A. et al. "Principles of periodontology." *Periodontol* 2000 61(1): 16-53, 2013
- EKE, P.I. et al. Atualização sobre a Prevalência de Periodontite em Adultos nos Estados Unidos: NHANES 2009 a 2012. *J. Periodontol.* 2015, 86, 611–622
- ERCIYAS, K. et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients, *Oral Diseases*, 19(4), pp. 394-400, 2013.
- EVANS-MARIN, H. et al. Envolvimento Dependente de Microbiota de Células Th17 em Modelos Murínios de Artrite Inflamatória. *Arthritis Rheumatol.* 2018, 70, 1971–1983.
- FU, J. et al. Um pequeno composto epitópio-mimético compartilhado acelera potentemente o dano ósseo mediado por osteoclastos na artrite autoimune. *J. Imunológico.* 2013, 191, 2096–2103.
- FUGGLE, N.R. et al. Mão a Boca: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise da Associação entre Artrite Reumatoide e Periodontite. *Frente. Imunológico.* 2016, 7, 80

GEHLOT, P. et al. Periodontite destrutiva espontânea e dano ósseo esquelético em camundongos transgênicos portadores de um alelo HLA-DRB1 codificador de epítipo compartilhado humano. *RMD Open* 2016, 2, e000349

GOLUB, L.M et al. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr. Oral Health Rep.* 2015, 2, 20–29.

HOLERS, V.M. et al. Artrite reumatoide e a hipótese de origem da mucosa: A proteção se transforma em destruição. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018, 14, 542–557.

JEFFCOAT, M. K. et al. Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions." *Am J Prev Med* 47(2): 166-174, 2014.

KONIG, M.F. et al. A hipercitrulliação induzida por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* liga a infecção periodontal à autoimunidade na artrite reumatoide. *Sci. Tradução Med.* 2016, 8, 369ra176

LAPPIN, D.F. et al. Influência da doença periodontal, *Porphyromonas gingivalis* e tabagismo nos títulos sistêmicos de anticorpos peptídicos anticitrulinados. *J. Clin. Periodontol.* 2013, 40, 907–915.

LUCCHINO, B. et al. Interações Mucosa-Ambiente na Patogênese da Artrite Reumatoide. *Células* 2019, 8, 700

MARESZ, K.J. et al. *Porphyromonas gingivalis* facilita o desenvolvimento e a progressão da artrite destrutiva através de sua peptidylarginina deiminase bacteriana única (PAD). *PLoS Pathog.* 2013, 9, e1003627

MOLON, R.S. et al. A artrite reumatoide exacerba a gravidade da osteonecrose das mandíbulas (ONJ) em Camundongos. Um Estudo Randomizado, Prospectivo E Controlado Em Animais. *J. Mineiro de Ossos. Res.* 2016, 31, 1596–1607.

MOLON, RS et al. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20(18):4541.

MYSAK, J. et al. *Porphyromonas gingivalis*: Visão geral dos principais patógenos periodonopáticos. *J. Imunológico. Res.* 2014, 2014, 476068

PERIODONTOLOGY, A. A. 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, 2015.

POTEMPA, J.; MYDEL, P.; KOZIEL, J. O caso da periodontite na patogênese da artrite reumatoide. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017, 13, 606–620

SANDAL, I. et al. Bone loss and aggravated autoimmune arthritis in HLA-DRbeta1-bearing humanized mice following oral challenge with *Porphyromonas gingivalis*. *Arthritis Res. Ther.* 2016, 18, 249.

SCANNAPIECO, F.A.; CANTOS, A. Inflamação e infecção oral e doenças médicas crônicas: Implicações para os idosos. *Periodontologia 2000* 2016, 72, 153–175

SCHWENZER, A et al. Association of Distinct Fine Specificities of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies With Elevated Immune Responses to *Prevotella intermedia* in a Subgroup of Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Arthritis Rheumatol.* **2017**, 69, 2303–2313.

SINGH, J.A. et al. Diretriz do American College of Rheumatology 2015 para o Tratamento da Artrite Reumatoide. *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68, 1–26

SOUNDIA, A. et al. Osteonecrose das mandíbulas (ONJ) em camundongos após extração de dentes com doença periradicular. *Bone* 2016, 90, 133–141.

WEGNER, N et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2013**, 62, 2662–2672.