



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO**

**GIVANILDO OLIVEIRA DE JESUS**

**INFLUÊNCIA DAS DOENÇAS PERIODONTAIS NA ARTRITE REUMATOIDE:  
Revisão integrativa**

**LAGARTO  
2020**

**GIVANILDO OLIVEIRA DE JESUS**

**INFLUÊNCIA DAS DOENÇAS PERIODONTAIS NA ARTRITE REUMATOIDE:  
Revisão integrativa**

Trabalho apresentado ao Dept da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Eduardo Palach Repeke

**LAGARTO  
2020**

---

---

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico este trabalho...*

*Ao meu orientador.*

---

---

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.*

*Sou grato à minha família pelo apoio que sempre me deram durante toda a minha vida.*

*Deixo um agradecimento especial ao meu orientador Carlos Eduardo Palanch Repeke pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por nunca terem medido esforços para me proporcionar um ensino de qualidade durante todo o meu período escolar.

Ao meu orientador, que conduziu o trabalho com paciência e dedicação, sempre disponível a compartilhar todo o seu vasto conhecimento.

Aos meus irmãos, pelo companheirismo, pela cumplicidade e pelo apoio em todos os momentos delicados da minha vida

Muito Obrigado!

---

---

## **AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS**

À Universidade Federal de Sergipe (UFS), em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Ao **DEPT de Odontologia de Lagarto**

---

## RESUMO

### **INFLUÊNCIA DAS DOENÇAS PERIODONTAIS NA ARTRITE REUMATOIDE: Revisão integrativa**

A doença periodontal é uma doença multifatorial que se caracteriza por inflamação no tecido periodontal de suporte, tendo o acúmulo de biofilme na superfície do dente como fator causal mais frequente. Possui uma ampla manifestação clínica e é irreversível, de modo que frequentemente causa a perda do elemento dentário acometido e outras doenças sistêmicas, como a artrite reumatoide, doença autoimune gerada pelo próprio organismo a partir de um tipo de resposta imunitária contra seus próprios tecidos, articulações e órgãos, que passam a ser considerados e tratados como se fossem estranhos. O objetivo deste trabalho consiste em elucidar a influência das doenças periodontais na artrite reumatoide. Trata-se de uma revisão integrativa das evidências científicas publicadas nos últimos cinco anos que abordam a influência das doenças periodontais na artrite reumatoide. Foram selecionados artigos científicos na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, entre 2015 e 2019, nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Brasileira de Odontologia (BBO) e que abordassem diretamente a influência das doenças periodontais na artrite reumatoide. A maioria dos autores chegou à conclusão de que existe associação entre as enfermidades, evidenciando que a terapia periodontal é importante para manter os parâmetros de saúde oral e sistêmico. Porém, ainda são necessários mais estudos com metodologia rigorosa para comprovar esse achado.

**Palavras-chave:** Doenças periodontais; Artrite reumatoide; Influência.

---

---

## ABSTRACT

### **INFLUENCE OF PERIODONTAL DISEASES ON RHEUMATOID ARTHRITIS: Integrative review**

Abstrac em inglês

**Keywords:** Periodontal diseases; Rheumatoid arthritis; Influence.

---

---

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1**-A:Gengivite. B: Periodontite. Fonte: Monteiro (2010).. ..... 17
- Figura 2**-Deformação em “pescoço de cisne”. Fonte: Goeldner et al (2011)..... 19
- Figura 3**-Mecanismo de ação das citocinas na doença periodontal. Fonte: Repeke (2012). 20
- Figura 4**-Base imunopatogênica da artrite reumatoide. Fonte: Morais et al (2014)..... 23
- Figura 5**-Mecanismo imunopatológico da artrite reumatoide. Fonte: Morais et al (2014)...25
- Figura 6**-Diferenciação de osteoclasto. Fonte: Repeke (2012).....26

---

---

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1**-Síntese dos artigos selecionados para a discussão ..... 32

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
2.1 Geral .....	28
2.2 Específicos.....	28
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>30</b>
<b>4 RESULTADO .....</b>	<b>32</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>

# **1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA**

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A doença periodontal consiste em uma inflamação localizada no tecido periodontal de suporte. Ela possui uma ampla manifestação clínica, ou seja, o paciente pode apresentar uma grande diversidade de sintomas. Além disso, costuma ser irreversível, de modo que frequentemente causa a perda do elemento dentário acometido e outras doenças sistêmicas. Essa doença está relacionada a um elevado nível de citocinas liberadas no organismo, o que influencia na resposta inflamatória e imunológica do indivíduo e resulta na agressão provocada pelo biofilme. Com isso, percebe-se a imensa importância da prevenção, do diagnóstico precoce e do tratamento adequado desse problema dentário, a fim de minimizar suas complicações (VIEIRA et al, 2017).

A doença periodontal inclui doenças como gengivite (Figura 1A, ao acometer o periodonto de proteção, e periodontite (Figura 1B), quando atinge o periodonto de suporte. Na periodontite ocorre destruição do ligamento periodontal, perda de inserção conjuntiva, migração do epitélio sucular para apical e destruição do suporte ósseo alveolar. Ela se deve ao biofilme que se encontra aderido ao dente produzindo as respostas celulares e vasculares nos tecidos adjacentes. As bactérias localizadas no periodonto participam de processos lesivos no tecido conjuntivo que ocasionam reabsorção óssea alveolar e, consequentemente, periodontite (MAELHER et al, 2011).



Figura 1 – A: Gengivite em estágio inicial. Observa-se discreta inflamação da gengiva provocada pelo acúmulo de biofilme dental bacteriano. B: Periodontite agressiva. Observa-se inflamação do tecido periodontal de suporte, formação de placa dentária e perda de inserção do dente e óssea alveolar.  
Fonte: Monteiro (2010).

Essa doença é multifatorial isto é, múltiplos fatores podem colaborar com seu aparecimento e sua progressão. Tais fatores abrangem, por exemplo, sexo, faixa etária, etnia, grau de escolaridade, ocupação profissional, condição socioeconômica, comportamentos quanto à higiene bucal, realização de tratamento odontológico periódico, presença de diabetes, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas. Porém, o acúmulo de biofilme na superfície do dente constitui o fator mais frequente, sendo o mais descrito na literatura (SANTOS, 2010).

A doença periodontal corresponde a um processo infeccioso causado pelo biofilme microbiano repleto de micro-organismos chamados periodontopatogênicos. Ele está concentrado na superfície dentária e na margem da gengiva, desencadeando uma reação inflamatória no indivíduo infectado. O processo inflamatório representa uma forma de proteção do hospedeiro, contudo pode prejudicar e provocar a destruição dos tecidos periodontais. Micro-organismos como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis* e *Eikenella corrodens* se relacionam com a periodontite crônica (GERALDO, 2017).

A doença periodontal é considerada a doença inflamatória humana mais prevalente. É decorrente de microrganismos, devido ao acúmulo do biofilme, o qual, caso não seja retirado, conduz à inflamação da gengiva e pode, em situações mais graves, destruir os tecidos periodontais. Possui correlação com infecções sistêmicas e é um fator que agrava enfermidades como diabetes, doenças cardiovasculares e problemas na gestação. A periodontite crônica também pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma. Problemas dentais e/ou periodontais podem trazer complicações para os pacientes oncológicos. Ao mesmo tempo, o tratamento do câncer, seja com radio ou quimioterapia, pode piorar a doença periodontal (MATTOS, 2016).

A artrite reumatoide se classifica como uma doença autoimune. Ela é gerada pelo próprio organismo a partir de um tipo de resposta imunitária contra seus próprios tecidos, articulações e órgãos, que passam a ser considerados e tratados como se fossem estranhos. Os principais sintomas dessa enfermidade são inchaço, dor, rigidez e inflamação nas membranas sinoviais e articulações, das quais as mais atingidas são punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas. Imagens radiográficas permitem o diagnóstico diferencial em relação a outras doenças articulares crônicas degenerativas, como a osteoartrose. A artrite reumatoide apresenta deformidades características, a exemplo do “pescoço de cisne” (Figura 2) e do “dedo em botoeira” (COSTA et al, 2016).

---



Figura 2 – Observa-se curvatura das bases dos dedos, retificação da articulação central e curvatura na última articulação, características da deformação em “pescoço de cisne”.  
Fonte: Goeldner et al (2011).

A periodontite e a artrite reumatoide têm em comum o fato de que são enfermidades inflamatórias com desequilíbrio na resposta imunológica nas quais os mediadores causam danos aos tecidos progressivamente. Exemplos desses prejuízos são: perda de osso alveolar, inflamação sinovial e destruição articular. Os genótipos de citocinas e proteínas de codificação de uma pessoa estão envolvidos na patogênese dessas doenças. Verifica-se a presença de citocinas pró-inflamatórias e a desregulação na degradação de colágeno. Todavia, nem todos os aspectos estão esclarecidos a respeito da interface entre a doença periodontal e a artrite reumatoide (BESERRA NETO et al, 2016).

As citocinas pró-inflamatórias prostaglandina E2, óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios exercem papel fundamental na patogênese da doença periodontal, decorrente da infecção e interação de certas bactérias com os componentes de resposta do hospedeiro em pessoas suscetíveis. Uma vez que o desequilíbrio entre a formação óssea e reabsorção também se vincula a diversas doenças, sugere-se que ela pode representar um relevante fator de risco para outras enfermidades, tais como a artrite reumatoide. Assim, destaca-se a importância de conhecer as relações entre a doença periodontal e outros problemas sistêmicos (ARAÚJO, 2015).

As doenças periodontais são exemplos de patologia cuja evolução é influenciada pela resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro, envolvendo a participação de diversos tipos celulares que atuam no microambiente local e modulam a resposta do hospedeiro em busca do controle da infecção (Figura 3). Uma resposta imunológica exacerbada frente ao constante desafio bacteriano no tecido periodontal, embora teoricamente protetora no contexto infeccioso, resulta no desenvolvimento da doença, acarretando a perda da inserção tecidual, reabsorção óssea alveolar e a eventual perda de elementos dentais (LOESCHE, 1993; TENG, 2003).

---

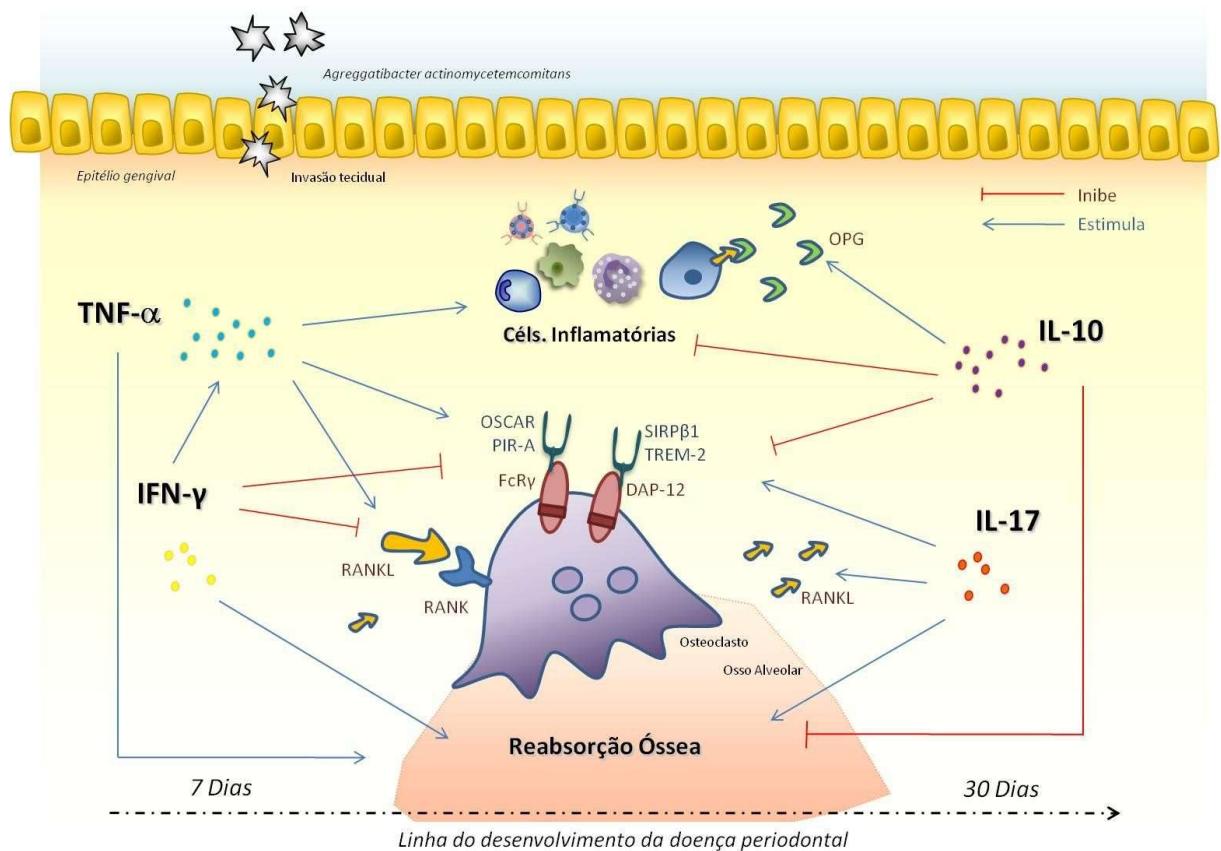


Figura 3 – Observam-se os principais mediadores inflamatórios envolvidos na doença periodontal, em particular no processo de reabsorção óssea, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e as interleucinas 10 e 17 (IL-10 e IL-17).

Fonte: Repeke (2012).

A doença periodontal se divide em gengivite, periodontite agressiva e periodontite crônica. As diferenças no começo, gravidade e características clínicas possibilitam o reconhecimento e a descrição das múltiplas manifestações de periodontite. Uma característica primordial dessa doença consiste na remodelagem dos tecidos conjuntivos. Isso leva a uma perda líquida de tecidos moles locais, de osso e do aparelho de fixação periodontal. Na resposta do hospedeiro que colabora com a destruição tecidual estão envolvidos os mediadores proteinases, citocinas e prostaglandinas (CARRANZA; NEWMAN, 2012).

Os estágios de desenvolvimento da lesão da periodontite agressiva não são conhecidos, mas se tem conhecimento de que tal lesão tem como característica um infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo. Nela, os neutrófilos migram pelo epitélio da bolsa de revestimento, constituindo uma camada entre os tecidos e o biofilme. Esse perfil é semelhante ao da histopatologia da periodontite crônica. Possivelmente, o referido perfil somente indica a resposta do periodonto em diferentes biofilmes de indivíduos vulneráveis, com a consequente perda de suporte dentário em virtude do processo inflamatório descrito (NATH; RAVEENDRAN, 2011).

O principal papel exercido pelas células polimorfonucleares é a proteção tecidual. Porém, apesar disso, essas células podem lançar uma série de fatores que lesionam os tecidos. Esses fatores compreendem espécies reativas de oxigênio, colagenases e outras proteases (KINANE; PRESHAW; LOOS, 2011).

A terapia convencional das doenças periodontais busca manter a saúde dos tecidos periodontais. Contudo, a recorrência da colonização da área subgengival pelos patógenos, devido a uma terapia preventiva de manutenção sem sucesso, pode fazer com que a doença reapareça. Produtos naturais podem colaborar com o controle do crescimento do biofilme dental subgengival. Nesse sentido, o uso desses produtos combinado ao tratamento de prevenção pode diminuir a elevada incidência de enfermidades que acometem os dentes. Métodos auxiliares no controle do crescimento desse biofilme desempenham papel fundamental para manter os tecidos periodontais saudáveis. O efeito imunomodulador de certas substâncias químicas é uma importante característica, contanto que elas possam exercer uma ação anti-inflamatória e uma resposta imunológica direcionada e com eficácia contra o patógeno (JUIZ; ALVES; BARROS, 2010).

A formação da placa bacteriana é elemento vital para a ocorrência dos processos patológicos que afetam a estrutura do dente e seu tecido de suporte. Desse modo, o controle da formação dessa placa é essencial para o controle do desenvolvimento da periodontite. Entre os microrganismos colonizadores do biofilme dental, destaca-se o *Streptococcus mutans*, um dos responsáveis pela cárie. Ele atua como um facilitador da colonização de micro-organismos anaeróbios. Por isso, o controle do crescimento desse agente contribui para prevenir a periodontite (JUIZ; ALVES; BARROS, 2010).

As espécies de bactérias presentes interferem na condição periodontal. A partir disso e da resposta imune do hospedeiro, é possível definir a instalação e a progressão do problema patológico. As respostas do hospedeiro e a vulnerabilidade para a periodontite são influenciadas por um conjunto de fatores de risco como genética, tabagismo, variação hormonal e enfermidades sistêmicas. O acompanhamento odontológico é imprescindível para diagnóstico, prevenção e tratamento adequados da periodontite e outras doenças relacionadas (ANTONINI et al, 2013).

Socransky et al (1998), por meio da técnica do *checkerboard DNA-DNA hybridization* para diagnóstico microbiológico, utilizando sondas de ácido desoxirribonucléico (DNA) para identificação bacteriana, avaliaram as associações entre 40 espécies de bactérias presentes em 13.261 amostras de biofilme subgengival de 185 indivíduos, sendo que 160 deles tinham periodontite, enquanto 25 eram saudáveis. Esses autores descreveram cinco complexos

---

bacterianos principais nas amostras de biofilme subgengival dos indivíduos mencionados. Um deles é o complexo vermelho, constituído pelas espécies *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*. Esse complexo foi relacionado com profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS) e perda óssea. É o mais associado à patogenicidade da doença periodontal. Tais micro-organismos são encontrados com bastante frequência em casos de periodontite avançada.

Monitorar agravos em saúde bucal, inclusive as doenças periodontais, a partir da aplicação de questionários à população é fundamental no âmbito das ações da vigilância epidemiológica. Isso deve ser tratado como uma prioridade a fim de que haja a adequada avaliação e a formulação de políticas públicas em saúde bucal. A desigualdade de renda tem relevante papel na doença periodontal grave. A condição socioeconômica foi relacionada às duas formas de manifestação dessa enfermidade (VETTORE; MARQUES; PERES, 2013).

A artrite reumatoide é uma doença reumática inflamatória autoimune que compromete diversos órgãos e tecidos (Figura 4). Contudo, as principais acometidas são as articulações sinoviais. Do mesmo modo que várias outras doenças também autoimunes, ela é uma doença de elevada complexidade. Além daqueles ainda desconhecidos, fatores genéticos e ambientais interagem e desencadeiam vias patológicas. Ultimamente, notam-se muitos avanços quanto ao conhecimento acerca da participação da genética nessa enfermidade. Ocorreu um aumento significativo na quantidade de genes relacionados à doença. Isso se deve, sobretudo, a estudos de associação genômica ampla que foram realizados com grandes grupos de pacientes (CASTRO-SANTOS; DÍAZ-PEÑA, 2016).

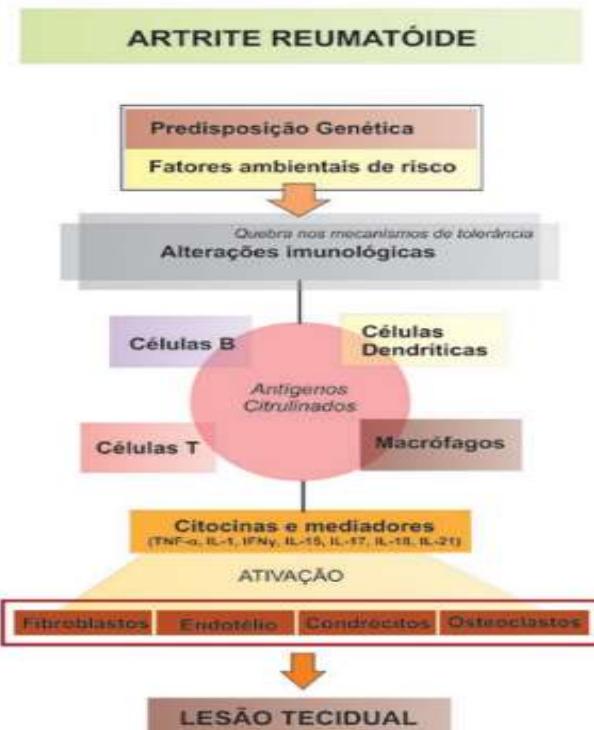


Figura 4 – Observa-se a base imunopatogênica da artrite reumatoide, doença em que ocorre a associação de predisposição genética com fatores ambientais de risco, quebrando os mecanismos de tolerância e levando a alterações imunológicas, com ativação de citocinas e mediadores e, consequentemente, lesão tecidual.

Fonte: Morais et al (2014).

A artrite reumatoide caracteriza-se como uma doença inflamatória autoimune que ocorre em todo o mundo. Ela é de 2 a 3 vezes mais prevalente no sexo feminino do que no masculino. Seus fatores etiológicos ainda não são conhecidos. Compromete as articulações sinoviais periféricas simétrica e progressivamente, provocando dor e edema nestas, além de rigidez ao amanhecer. Sem tratamento adequado, evolui com severas limitações funcionais. O manejo desse problema se defronta com bastantes dúvidas e dificuldades. Deve ser diagnosticada precocemente, no entanto raramente isso acontece devido às muitas falhas no atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) e pela ausência de informação a respeito dessa doença (PEREIRA et al, 2017).

O fato de que as causas da artrite reumatoide ainda não são conhecidas faz com que seja preciso que haja o empenho da comunidade científica no sentido de uma melhor compreensão de sua etiopatogenia. A forma mais grave dessa enfermidade destaca a relevância de exames que possibilitem o diagnóstico precoce, o que significa promover a qualidade de vida dos pacientes (MARTINS; SANTOS, 2018).

As evidências científicas indicam a existência de uma correlação entre os mecanismos imunopatogênicos da doença periodontal e a artrite reumatoide. Mecanismos infecciosos e

inflamatórios participam das associações entre as doenças. Eles são um conjunto de respostas complexas e de interações entre seus componentes capazes de iniciar, regularizar ou perpetuar as respostas, de acordo com a vulnerabilidade do hospedeiro, manifestando a doença (VAN DYKE; VAN WINKELHOFF, 2013). Nessas complexas respostas, são produzidos mediadores e marcadores inflamatórios inespecíficos da inflamação, que desencadeiam efeitos biológicos sistêmicos (SANTORO et al, 2015).

A fisiopatologia da doença periodontal tem ênfase na resposta inata e adaptativa do hospedeiro, que age para isolar o foco infeccioso, levando à destruição gradual dos tecidos periodontais (DENTINO et al, 2013). O reconhecimento dos抗ígenos e produtos bacterianos, tais como lipopolissacarídeos e peptidoglicanos, pelos receptores toll-like das células do hospedeiro ativam neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos. Estes produzem mediadores inflamatórios e metaloproteínases, o que tem como resultado a destruição do colágeno e a reabsorção óssea. Caso a resposta não seja eficaz para suprimir o estímulo microbiano de maneira adequada, institui-se um processo inflamatório de caráter crônico com degradação cada vez mais extensa dos tecidos periodontais, típico da doença periodontal (HIGHFIELD, 2009; PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005).

A patogênese da artrite reumatoide, por sua vez, é caracterizada por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais e a constante ativação das respostas inata e adaptativa do sistema imune (Figura 5), o que se traduz em hiperplasia sinovial e destruição óssea, com edema e deformidade articular, além de sinais sistêmicos de inflamação (PICERNO et al, 2015).

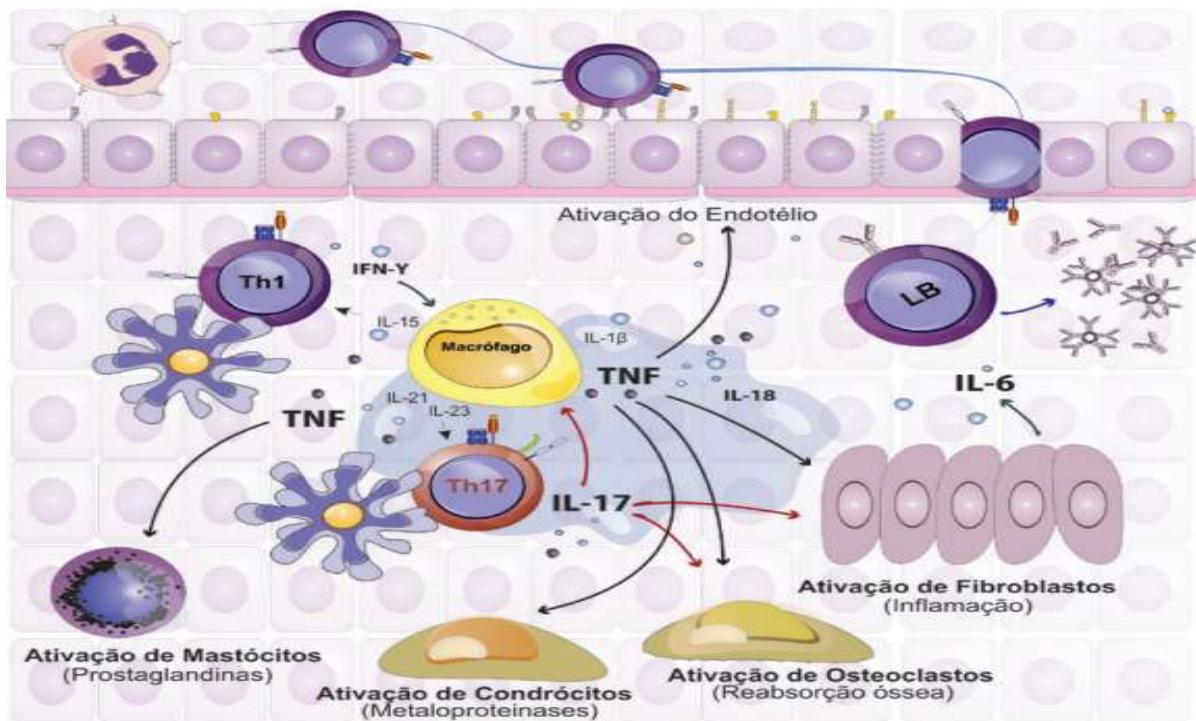


Figura 5 – Observam-se os mecanismos imunopatológicos da artrite reumatoide, que se caracteriza por uma constante ativação das respostas inata e adaptativa do sistema imune. Os mastócitos estão relacionados às prostaglandinas; os osteoclastos, à reabsorção óssea; e os fibroblastos, à inflamação.

Fonte: Morais et al (2014).

Existem semelhanças claras entre a doença periodontal e a artrite reumatoide. As duas são doenças inflamatórias crônicas destrutivas que se caracterizam pela desregulação da resposta inflamatória do hospedeiro, etiologia multifatorial e suscetibilidade dependente de fatores tanto genéticos quanto ambientais. Com o avanço da patologia, aumenta a gravidade, perda de função e redução da qualidade de vida dos indivíduos. Compartilham mecanismos patológicos, pois ambas são potencializadas por uma exacerbada resposta inflamatória, acompanhada do aumento de mediadores pró-inflamatórios locais e sistêmicos, levando à destruição dos tecidos moles e duros do periodonto, no caso da doença periodontal, e da articulação sinovial, em se tratando da artrite reumatoide (ROUTSIAS et al, 2011) (KOBAYASHI; YOSHIE, 2015) (SMIT et al, 2011).

O processo de diferenciação e ativação de osteoclastos (Figura 6), que é fundamental para manter a homeostase do tecido ósseo e faz parte da patogênese de várias patologias relacionadas à atividade osteolítica, depende de um sistema central de controle que abrange a ligação das moléculas RANK/RANKL. Além disso, moléculas coestimulatórias de osteoclastos, como os complexos DAP-12, TREM-2 e SIRP $\beta$ 1, e FcR $\gamma$ , OSCAR e PIR-A, também exercem papel relevante na geração e ativação de osteoclastos (REPEKE, 2012).

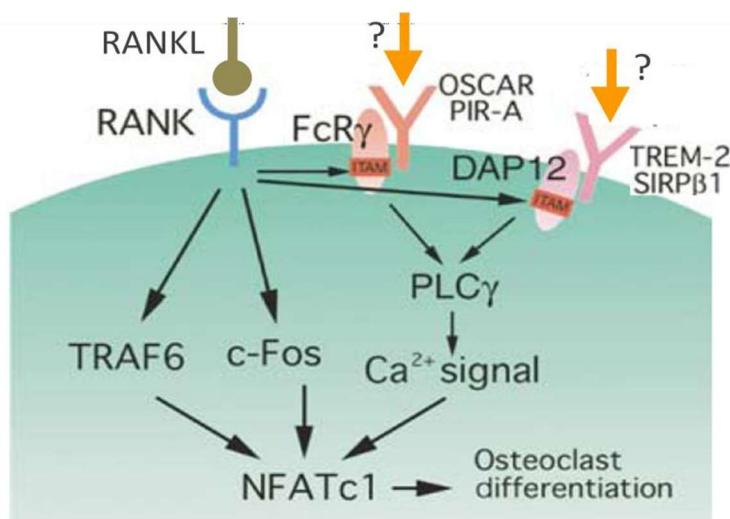


Figura 6 – Observa-se o processo de diferenciação de osteoclastos, que depende da ligação das moléculas RANK/RANKL e de moléculas coestimulatórias de osteoclastos, como os complexos DAP-12, TREM-2 e SIRP $\beta$ 1, e FcR $\gamma$ , OSCAR e PIR-A.

Fonte: Repeke (2012).

Um dos principais mecanismos que participam da patogênese de doenças inflamatórias do sistema ósseo englobam a formação e a ativação descontrolada de osteoclastos, que são células gigantes multinucleadas, cuja origem é hematopoiética, encarregadas da reabsorção óssea. O desenvolvimento dessas células depende de uma molécula essencial denominada RANKL, que significa ligante do receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B, a qual, quando se liga ao receptor RANK, cujo significado é receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B, presente em células hematopoiéticas precursoras de osteoclastos, desencadeia uma cascata de sinalização e, assim, ativa múltiplos fatores de transcrição responsáveis pela diferenciação e ativação dos pré-osteoclastos (DUCY et al, 1997; JIMI; GHOSH, 2005; TAKAYANAGI, 2005).

## **2 OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Elucidar a comorbidade entre as doenças periodontais e a artrite reumatoide.

### **2.2 Específicos**

- ✓ Esclarecer os mecanismos patogênicos das doenças periodontais;
  - ✓ Explicar os mecanismos patogênicos da artrite reumatoide;
  - ✓ Identificar a associação entre as doenças periodontais e a artrite reumatoide.
-

### **3 METODOLOGIA**

### **3 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo intuito consiste em reunir e sintetizar resultados de pesquisas acerca de determinado tema ou questão, sistemática e ordenadamente, colaborando para aprofundar o conhecimento do tema em estudo. Para a elaboração desta revisão, foram seguidas estas etapas: escolha do tema de pesquisa, construção da questão norteadora, determinação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, definição das informações a serem retiradas dos estudos escolhidos, avaliação dos estudos incluídos para posterior interpretação dos resultados e apresentação da síntese do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Uma vez elegido o tema, foi formulada a seguinte questão norteadora para a localização das publicações científicas a ele relacionadas: quais são as evidências científicas publicadas nos últimos cinco anos que abordam a comorbidade entre as doenças periodontais e a artrite reumatoide?

A busca pelos artigos ocorreu no mês de novembro de 2019 de forma online, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): saúde bucal, doença periodontal, comorbidade, artrite reumatoide e imunologia. As bases de dados eletrônicas empregadas para a seleção dos artigos foram: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Brasileira de Odontologia (BBO).

Assim, os critérios de inclusão foram artigos científicos na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, entre 2015 e 2019, nessas bases de dados e que abordassem diretamente a influência das doenças periodontais na artrite reumatoide, respondendo à pergunta norteadora. Foram recusados os artigos anteriores a 2015, em línguas diferentes das mencionadas, repetidos, contendo apenas resumo, não disponíveis nas bases de dados indicadas ou cujo conteúdo se distanciasse do objetivo deste trabalho. Após a seleção da amostra, foi feito um quadro com informações sobre cada estudo, incluindo autoria/ano, título, objetivo e principais resultados.

---

## **4 RESULTADO**

## 4 RESULTADO

Seguindo as etapas metodológicas descritas, com base nos critérios de inclusão e exclusão, foi possível selecionar 4 artigos científicos para discussão. O Quadro 1 traz uma síntese dos estudos incluídos neste trabalho:

Autoria/ano	Título	Objetivo	Principais resultados
Calderaro et al (2017)	Influência do tratamento periodontal na artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise	Avaliar a influência do tratamento periodontal sobre a atividade da doença na artrite reumatoide	O tratamento periodontal não cirúrgico não esteve associado a uma redução significativa no Escore de Atividade da Doença (DAS-28). A velocidade de hemossedimentação, a proteína C-reativa, a avaliação da atividade reumatoide pela escala visual analógica e as contagens de articulações sensíveis e inchadas apresentaram uma tendência de redução (não estatisticamente significativa).
Sousa, Figueiredo e Guimarães (2017)	Efeito da terapia periodontal não cirúrgica na redução da severidade da	Revisar os resultados de estudos de pesquisas científicas sobre o efeito da	Em oito de nove estudos, a terapia periodontal reduziu significativamente a

	artrite reumatoide	terapia periodontal não cirúrgica na redução da gravidade da artrite reumatoide	severidade inflamatória da artrite reumatoide. Assim, os últimos dados científicos indicam o benefício da realização do tratamento periodontal ao reduzir a gravidade da artrite reumatoide, considerando, ainda a facilidade e baixo custo deste tipo de terapia.
Santoro et al (2015)	Possível associação da artrite reumatoide e periodontite: uma revisão discutida da literatura	Realizar uma revisão discutida da literatura, sob aspectos epidemiológicos, biológicos e do impacto da intervenção de uma doença sobre a outra	Níveis inflamatórios presentes nas duas condições fazem parte de mecanismos complementares em indivíduos imunogeneticamente susceptíveis, que são confirmados nos estudos compondo os critérios para associações entre doenças.
Beserra Neto et al (2016)	Relação entre artrite reumatoide e a doença periodontal: uma revisão de literatura	Investigar a relação entre a periodontite e a artrite reumatoide, e apresentar os riscos e tratamentos, quando essas duas	A maioria dos artigos confirma uma relação entre a artrite reumatoide e a periodontite. Ambas possuem

		condições sistêmicas atuam em conjunto.	características em comum que resultam no desequilíbrio na resposta imunológica, principalmente a presença de citocinas pró-inflamatórias e a desregulação na degradação de colágeno.
--	--	---	--

**Quadro 1** – Síntese dos artigos selecionados para a discussão.

Fonte: autoria própria (2020).

Calderaro et al (2017) realizaram uma revisão nas bases de dados Medline/PubMed, The Cochrane Library, Clinical Trials, SciELO e Lilacs à procura de estudos publicados até dezembro de 2014, incluindo estudos prospectivos que avaliaram pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de periodontite e artrite reumatoide submetidos a tratamento periodontal não cirúrgico. Os autores concluíram que a redução no DAS-28 nesses pacientes após tratamento periodontal é sugestivo de que a melhoria na condição periodontal apresenta benefícios a tais pacientes. Contudo, ressaltam que é preciso realizar mais ensaios clínicos randomizados controlados para confirmar esse achado.

Sousa, Figueiredo e Guimarães (2017) realizaram uma busca por artigos científicos publicados a partir de 2006 na PubMed e selecionaram nove estudos com amostras de pacientes diagnosticados com doença periodontal e artrite reumatoide. A condição periodontal de cada um desses pacientes foi avaliada com parâmetros como índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem ou nível clínico de inserção. Foram utilizados questionários para averiguar a qualidade de vida dos pacientes e testes laboratoriais referentes à atividade inflamatória sistêmica para avaliar a gravidade da artrite reumatoide. Os autores concluíram que o tratamento periodontal em pacientes com artrite reumatoide e periodontite pode ser promissor no sentido de colaborar com a redução da severidade da artrite reumatoide e para melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

O estudo de Santoro et al (2015) levou em conta a relação entre a artrite reumatoide e a doença periodontal, encontrando resultados que demonstram a prevenção e o controle das condições periodontais como fatores fundamentais para a manutenção da saúde oral e sistêmica. Nos casos mais graves das doenças sistêmicas e/ou periodontais, é necessário visar

à intervenção sobre os fatores de risco e tratamento da doença de base. Sendo assim, o controle de fatores ambientais e dos níveis inflamatórios por meio da terapia básica periodontal é de primordial relevância. Os autores chegaram à conclusão de que existe associação entre as enfermidades, e isto é uma evidência de que a terapia periodontal é importante para manter os parâmetros de saúde oral e sistêmico.

Beserra Neto et al (2016) realizaram uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed, Scielo, e Scopus, selecionando 15 artigos científicos publicados entre os anos de 2004 e 2016. A maioria dos estudos incluídos nessa revisão comprova a existência de relação entre a artrite reumatoide e a doença periodontal, pois as duas patologias apresentam características em comum que geram desequilíbrio na resposta imunológica. As principais semelhanças encontradas pelos autores são a presença de citocinas pró-inflamatórias e a desregulação na degradação de colágeno. Mas ainda é preciso que seja feita uma maior investigação com o intuito de avaliar se ambas as doenças podem interferir nos sinais clínicos da doença periodontal e nos marcadores sistêmicos da artrite reumatoide.

## **5 DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

O termo doença periodontal abrange um conjunto de doenças inflamatórias de elevada prevalência que acometem o tecido gengival em decorrência da interação do filme bacteriano com o sistema imunológico do hospedeiro, produzindo uma resposta imune e crônica inflamatória (BARATA, 2016).

De forma similar, a artrite reumatoide também é uma doença crônica inflamatória. Ambas as doenças são semelhantes na resposta imune, pois estão relacionadas com as alterações nos níveis de mediadores inflamatórios capazes de gerar um desequilíbrio imunológico. A doença periodontal, assim como a artrite reumatoide, caracteriza-se pela presença de inflamação crônica e, por conseguinte, liberação contínua de mediadores inflamatórios (SOUZA; FIGUEIREDO; GUIMARÃES, 2017; SILVESTRE et al, 2016).

Contudo há diferença na etiologia dessas duas enfermidades, que é bacteriana na doença periodontal e autoimune na artrite reumatoide. Na primeira, as bactérias expressam metabólitos e toxinas responsáveis pela ativação de uma resposta imune, havendo uma contínua interação entre esses periodontopatógenos e as células do sistema imunológico do organismo hospedeiro. Na segunda, uma doença autoimune, verifica-se presença de auto-anticorpos, como o fator reumatoide e o anticorpo anti-proteínas citrulinadas (ACPA) (LINDHE; LANG, 2015; ALETAHA et al, 2010).

Entretanto, independentemente da etiologia, os mecanismos fisiopatológicos são basicamente os mesmos. Apesar de uma ser de etiologia bacteriana e a outra autoimune, as duas doenças igualmente se caracterizam por lesões inflamatórias crônicas, adjacentes a estruturas ósseas, com a destruição de tecido conjuntivo e ósseo. Além disso, alguns estudos esclarecem que a doença periodontal, assim como a artrite reumatoide, também apresenta uma resposta autoimune contra os componentes tecidulares (KINANE; PRESHAW; LOOS, 2011).

De fato, observa-se que no tecido gengival há o aumento de expressões como fator nuclear kappa Beta (RANKL) e a diminuição de osteoprotegerina (OPG), bem como aumento da taxa de osteoclastos. Similarmente, no líquido sinovial, no caso da artrite reumatoide, também ocorre o aumento dessas proteínas. Citocinas pró-inflamatórias, prostaglandina E2, metaloproteínases da matriz (MMP), óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios desempenham papel relevante na doença periodontal. Quando ocorre uma aumento de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, e IL-17, induz-se a osteoclastogênese devido ao aumento da expressão do ligante do receptor ativador do RANKL e diminui-se a produção de OPG nos osteoblastos

---

(ARAUJO; MELO et al, 2015; KAUR; WHITE; BARTOLD, 2013; JAVED et al, 2014; KOBAYASHI; YOSHIE, 2015).

De forma similar ao RANKL e à OPG, nas duas doenças, tanto no líquido sinovial quanto no tecido gengival, também ocorre o aumento de MMP, enzimas endógenas responsáveis pela degradação do colágeno. Nota-se uma produção excessiva de citocinas e MMP em ambas as doenças, que apresentam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), assim como diminuição dos níveis de citocinas inibidoras da resposta imuno-inflamatória, a exemplo de IL-10 e TGF- $\beta$ . Tais citocinas, em conjunto com os baixos níveis de inibidores de MMPs, denominados de TIMPS e altos níveis de MMPs e PGE2, induzem à progressão das duas enfermidades, sendo que os níveis inflamatórios da artrite reumatoide interferem de maneira direta na doença periodontal (SILVESTRE et al, 2016).

Assim, os escores das duas doenças estão intimamente ligados com as citocinas que ambas apresentam em seu padrão, ou seja, a resposta imunológica, que é muito semelhante em ambas, é responsável pelo padrão de cada uma das doenças. Há, por exemplo, aumento de TNF-  $\alpha$ , IL-1, Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e células Th1. Isso acontece tanto em camundongos quanto em seres humanos (BESERRA NETO et al, 2016; REPEKE, 2012).

Dessa forma, há mecanismos onde uma doença pode interferir na outra, tendo em vista as evidências de correlação entre os mecanismos imunopatogênicos de ambas as enfermidades. Existem mecanismos de ativação e resposta similares entre as duas doenças, com um conjunto de respostas complexas e de interações entre seus componentes que atuam conforme a vulnerabilidade do hospedeiro para manifestar as patologias (VAN DYKE; VAN WINKELHOFF, 2013).

A artrite reumatoide pode interferir na doença periodontal, tornando-a mais severa (BARATA, 2016). Porém, o inverso ainda permanece duvidoso, pois a artrite reumatoide é sistêmica, enquanto as doenças periodontais têm caráter mais localizado, com concentração das citocinas no tecido gengival, o que dificultaria ou amenizaria a influência na saúde sistêmica. No entanto, hoje já existem estudos que indicam que a doença periodontal interfere, sim, na artrite reumatoide e, nesse sentido, seu tratamento é benéfico para os pacientes diagnosticados com artrite reumatoide. Por outro lado, esses mesmos estudos salientam a importância da realização de mais pesquisas que possam investigar o assunto com melhor qualidade metodológica e rigor científico (CALDERARO et al, 2017; SOUSA; FIGUEIREDO; GUIMARÃES, 2017; SANTORO et al, 2015).

---

## **6 CONCLUSÃO**

## **6 CONCLUSÃO**

Os estudos analisados neste trabalho reforçam a existência de associação entre as doenças periodontais e a artrite reumatoide, já que ambas possuem mecanismos patogênicos semelhantes, sendo enfermidades inflamatórias com desequilíbrio na resposta imunológica nas quais os mediadores causam danos aos tecidos progressivamente. As evidências científicas indicam que mecanismos infecciosos e inflamatórios participam da relação entre as duas, com um conjunto de respostas complexas e de interações entre seus componentes.

Considerando que tanto a artrite reumatoide quanto as doenças periodontais são problemas de saúde com significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes, o esclarecimento dos mecanismos que relacioma ambas as enfermidades é fundamental para o desenvolvimento de medidas com intuito de melhorar o prognóstico e controlar a atividade e suas manifestações clínicas.

Pacientes com artrite reumatoide possuem uma maior probabilidade de desenvolver alguma doença periodontal, sobretudo as formas mais severas, em comparação com indivíduos saudáveis. Dessa forma, o tratamento das doenças periodontais pode ter resultados benéficos aos pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, e vice-versa. Sugere-se a realização de novas pesquisas com metodologia mais rigorosa, especialmente ensaios clínicos controlados randomizados com uma quantidade significativa de pacientes, cegamento apropriado por períodos mais prolongados de seguimento e parâmetros de avaliação das duas enfermidades bem definidos e o controle dos fatores de erro, de modo que seja possível confirmar esses achados.

## **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

ALETAHA, D. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569-2581, 2010.

ANTONINI, R. et al. Fisiopatologia da doença periodontal. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 2, n. 2, p. 90-107, nov. 2013.

ARAÚJO, M. M. **Condição periodontal de indivíduos internados em unidade de terapia intensiva**: aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos. 2015. 75f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

ARAUJO, V. M.; MELO, I. M.; LIMA, V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. **Mediators Inflamm**, 2015.

BARATA, J. I. de B. **Relação entre periodontite e artrite reumatóide**: mecanismos patogénicos. 2016. 62 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

BESERRA NETO, E. P. et al. Relação entre artrite reumatoide e a doença periodontal: uma revisão literária. In: V JORNADA ODONTOLÓGICA DOS ACADÊMICOS DA CATÓLICA. **Anais...** Quixadá: Centro Universitário Católico de Quixadá, 2016. Disponível em:  
<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/joac/article/viewFile/1026/806>. Acesso em: 30 out. 2019.

CALDERARO, D. C. et al. Influência do tratamento periodontal na artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 3, p. 238-44, 2017.

CARRANZA, F. A.; NEWMAN, M. G. **Periodontia Clínica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

CASTRO-SANTOS, P.; DÍAZ-PEÑA, R. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino-americanas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 171-177, mar.-abr. 2016.

COSTA, R. S. C. da et al. Osteartrose x artrite reumatoide: diagnóstico diferencial. **Revista de Trabalhos Acadêmicos – Universo Recife**, v. 3, n. 3, 2016.

---

DENTINO, A. Principles of periodontology. **Periodontol.**, v. 61, n. 1, p. 16-53, 2013.

DUCY, P. et al. Osf2/Cbfα1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. **Cell**, v. 89, n. 5, p. 747-54, may 1997.

GERALDO, M. de O. **O uso da própolis na periodontia**. 2017. 19f. Monografia (Graduação em Odontologia) – São Lucas Centro Universitário, Porto Velho, 2017.

GOELDNER, I. et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 5, p. 495-503, out. 2011.

HIGHFIELD, J. Diagnosis and classification of periodontal disease. **Aust Dent J**, 54, Suppl 1, p. 11-26, 2009.

JAVED, F. et al. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis. **J Investig Clin Dent**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2014.

JIMI, E.; GHOSH, S. Role of nuclear factor- $\kappa$ B in the immune system and bone. **Immunological Reviews**, 208, p. 80-7, dec. 2005.

JUIZ, P. J. L.; ALVES, R. J. C.; BARROS, T. F. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 1, p. 134-139, jan./mar. 2010.

KAUR, S.; WHITE, S.; BARTOLD, P. M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. **J Dent Res**, v. 92, n. 5, p. 399-408, 2013.

KINANE, D. F.; PRESHAW, P. M.; LOOS, B. G. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **J Clin Periodontol**, v. 11, n. 38, p. 44-48, 2011.

KOBAYASHI, T.; YOSHIE, H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. **Curr Oral Health Rep**, 2, p. 1-8, 2015.

LINDHE, J.; LANG, N. P. **Clinical Periodontology and Implant Dentistry**. Chichester, John Wiley & Sons, 2015.

LOESCHE, W. J. Bacterial mediators in periodontal disease. **Clin Infect Dis**, Suppl 4, p. 203-10, jun. 1993.

---

MAEHLER, M. et al. V. Doença periodontal e sua influência no controle metabólico do diabete. **RSBO**, v. 8, n. 2, p. 211-8, 2011.

MARTINS, A. E. S.; SANTOS, W. M. A. dos. Aspectos imunogenéticos da artrite reumatoide: uma revisão da literatura. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 3, n. 2, p. 1000-1004, abr.-jun. 2018.

MATTOS, P. Inter-relação entre doença periodontal e câncer. **Revista UNIPLAC**, v. 4, n. 1, 2016.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enferm**, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.

MONTEIRO, A. M. **Influência do tratamento periodontal sobre os marcadores de risco para aterosclerose em pacientes com periodontite crônica**. 2010. 111f. Tese (Doutorado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo.

MORAIS, R. S. de et al. Artrite reumatoide: revisão dos aspectos imunológicos. **Estudos**, Goiânia, v. 41, n. 3, p. 591-601, jul./set. 2014.

NATH, S. G.; RAVEENDRAN, R. “What is there in a name?”: A literature review on chronic and aggressive periodontitis. **J Indian Soc Periodontol**, v. 15, n. 4, p. 318-322, 2011.

PEREIRA, M. da S. et al. Avaliação do perfil sociodemográfico, clínico, laboratorial e terapêutico dos pacientes com artrite reumatoide em um ambulatório-escola de Teresina, Piauí. **Arch Health Invest**, v. 6, n. 3, p. 125-128, 2017.

PICERNO, V. et al. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 33, n. 4, p. 551-558, 2015.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **The Lancet**, p. 1809-1820, 2005.

REPEKE, C. E. P. **Cinética de expressão de moléculas co-estimulatórias de osteoclastos no desenvolvimento da doença periodontal experimental e sua modulação por citocinas**. 2012. 117f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo, Bauru.

ROUTSIAS, J. G. et al. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, Oxford, v. 50, n. 7, p. 1189-1193, 2011.

---

SANTORO, M. F. et al. Possível associação da artrite reumatoide e periodontite: uma revisão discutida da literatura. **Braz J Periodontol.**, v. 15, n. 1, mar. 2015.

SANTOS, C. de A. L. dos. **Prevalência e fatores associados à doença periodontal em puérperas, Londrinas-PR.** 2010. 91f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2010.

SILVESTRE, F. J. et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal**, v. 21, n. 2, p. 349-354, 2016.

SMIT, M. J. de et al. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. **Anaerobe**, v. 17, n. 4, p. 196-200, 2011.

SOCRANSKY, S. S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **J Clin Periodontol.**, v. 25, n. 2, p. 134-44, feb. 1998.

SOUSA, R. P. de; FIGUEIREDO, N. E. S.; GUIMARÃES, M. V. Efeito da terapia periodontal não cirúrgica na redução da severidade da artrite reumatoide. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 8, n. 3, p. 94-101, set. 2017.

TAKAYANAGI, H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. **Journal of Periodontal Research**, v. 40, n. 4, p. 287-93, aug. 2005.

TENG, Y. T. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. **Crit Rev Oral Biol Med.**, v. 14, n. 4, p. 237-52, 2003.

VETTORE, M. V.; MARQUES, R. A. de A.; PERES, M. A. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBRasil 2010: abordagem multinível. **Revista Saúde Pública**, v. 3, n. 47, p. 29-39, 2013.

VIEIRA, A. P. F. et al. Doença periodontal e obesidade associada a uma dieta nutricional baixa. **Arch Health Invest**, v. 6, n. 3, 2017.

---