



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MILENA OLIVEIRA MOTA MENDONÇA**

**O EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE NA  
PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SOBRAL**  
**2024**

MILENA OLIVEIRA MOTA MENDONÇA

O EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE NA  
PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará Campus Sobral, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Iracema Matos de Melo

**SOBRAL**

**2024**

Dados Internacionais de Catalogação  
na Publicação Universidade  
Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M1 MENDONÇA, MILENA OLIVEIRA MOTA.

O EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE  
REUMATOIDE NA PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / MILENA  
OLIVEIRA MOTA MENDONÇA. – 2024.

62 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2024.

Orientação: Prof. Dr. IRACEMA MATOS DE MELO.

1. Periodontite. 2. Artrite Reumatoide. 3. Terapêutica. 4. Ensaio Clínico. I. Título.

CDD 610

---

MILENA OLIVEIRA MOTA MENDONÇA

O EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE NA  
PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará Campus Sobral, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 26/01/2024.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Iracema Matos de Melo (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner (Avaliador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Eduardo Gomes da Frota (Avaliador)  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE)

## RESUMO

A periodontite caracteriza-se como uma doença oral inflamatória, mediada pelo hospedeiro e associada a microrganismos presentes no biofilme dental, enquanto a artrite reumatoide (AR) é definida como uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida e caracterizada por apresentar destruição articular irreversível. Embora uma relação causal entre periodontite e AR ainda não tenha sido completamente estabelecida, estudos já têm demonstrado um aumento na incidência de periodontite em pacientes com AR quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, estudos também indicam que novas terapias biológicas usadas no tratamento da AR têm-se mostrado eficazes na melhoria dos sinais clínicos e radiológicos da periodontite. Assim, objetivou-se avaliar o efeito do tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) em pacientes com artrite reumatoide e periodontite, sem que tenham recebido tratamento periodontal durante o estudo, por meio de uma revisão sistemática. Foi realizada a busca em bases de dados e na literatura cinzenta: Medline, Lilacs, Pubmed, Embase, Scopus, Livivo, Cochrane, Web Of Science, google acadêmico, Pubmed central e open thesis. Como critérios de inclusão: estudos que fossem ensaios clínicos controlados randomizados; estudos em que todos os participantes apresentassem AR e periodontite concomitantemente; estudos com uma definição clínica clara de periodontite, avaliada pelos parâmetros de profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC); estudos em que os pacientes com AR e periodontite tivessem recebido tratamento medicamentoso para AR; estudos publicados em qualquer idioma. Como critérios de exclusão: estudos diferentes de ensaios clínicos controlados randomizados; estudos em que os participantes apresentassem somente uma das condições, periodontite ou AR de forma isolada; estudos que não apresentavam uma definição clara para a periodontite; estudos em que os participantes sofriam de outras condições sistêmicas capazes de afetar a condição periodontal dos mesmos; estudos em que os participantes haviam recebido terapia periodontal nos últimos 6 meses. A amostra da revisão sistemática foi composta por 5 estudos primários, realizados em 3 países diferentes, e publicados entre os anos de 2013 e 2021. Entre os medicamentos utilizados pelos autores pode-se citar os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), especificamente, os DMARDs sintéticos convencionais, tais como o metotrexato (MTX), a leflunomida (LEF), a sulfassalazina (SSZ) e a hidroxicloroquina (HCQ) e os DMARDs biológicos, tais como o Tocilizumab (TCZ), adalimumabe (ADA), rituximabe (RTX), infliximabe (IFX), etanercepte (ETN). Como resultados primários, foi evidenciado que os agentes antirreumáticos foram benéficos para melhorar a PS, e ainda, três dos quatro estudos que avaliaram o NIC, também apresentaram redução significativa nesse parâmetro. Dentre os desfechos secundários, a presente revisão mostrou que os agentes

antirreumáticos foram benéficos para melhorar o índice gengival (IG) e sangramento à sondagem (SS) em pacientes que sofrem de AR e periodontite de forma concomitante. Assim, esta revisão sistemática sugere evidências para caracterizar a correlação existente entre essas duas condições e que a terapia medicamentosa para AR pode trazer melhorias aos parâmetros periodontais de pacientes que tenham periodontite e AR de forma concomitante.

**Palavras-chave:** periodontite; artrite reumatoide; terapêutica; ensaio clínico.

## ABSTRACT

Periodontitis is characterized as an inflammatory oral disease, mediated by the host and associated with microorganisms present in the dental biofilm, while rheumatoid arthritis (RA) is defined as a chronic inflammatory disease of unknown etiology and characterized by irreversible joint destruction. Although a causal relationship between periodontitis and RA has not yet been completely established, studies have already demonstrated an increased incidence of periodontitis in patients with RA when compared to healthy individuals. Furthermore, studies also indicate that new biological therapies used in the treatment of RA have been shown to be effective in improving the clinical and radiological signs of periodontitis. Thus, the objective was to evaluate the effect of treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis, without having received periodontal treatment during the study, through a systematic review. A search was carried out in databases and gray literature: Medline, Lilacs, Pubmed, Embase, Scopus, Livivo, Cochrane, Web Of Science, Google Scholar, Pubmed Central and Open Thesis. Inclusion criteria: studies that were randomized controlled clinical trials; studies in which all participants had RA and periodontitis concomitantly; studies with a clear clinical definition of periodontitis, assessed by the parameters of probing pocket depth (PPD) and clinical attachment loss (CAL); studies in which patients with RA and periodontitis had received drug treatment for RA; studies published in any language. Exclusion criteria: studies other than randomized controlled clinical trials; studies in which participants presented only one of the conditions, periodontitis or RA in isolation; studies that did not present a clear definition for periodontitis; studies in which participants suffered from other systemic conditions capable of affecting their periodontal condition; studies in which participants had received periodontal therapy within the previous 6 months. The systematic review sample was composed of 5 primary studies, carried out in 3 different countries, and published between 2013 and 2021. Among the medications used by the authors, we can mention disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), specifically, conventional synthetic DMARDs, such as methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazine (SSZ) and hydroxychloroquine (HCQ) and biological DMARDs, such as Tocilizumab (TCZ), adalimumab (ADA), rituximab (RTX), infliximab (IFX), etanercept (ETN). As primary results, it was shown that antirheumatic agents were beneficial in improving PS, and three of the four studies that evaluated CIN also showed a significant reduction in this parameter. Among the secondary outcomes, the present review showed that antirheumatic agents were beneficial in improving the gingival index (GI) and bleeding on probing (SS) in patients suffering from RA and periodontitis concomitantly. Thus, this systematic review suggests evidence to characterize the correlation between these two conditions and

that drug therapy for RA can bring improvements to the periodontal parameters of patients who have periodontitis and RA concomitantly.

**Keywords:** periodontitis; rheumatoid arthritis; therapy; clinical trial.



## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por sempre estar comigo me dando forças e sabedoria em todos os momentos da minha vida, por ter me ajudado, desde o momento que decidi tentar o processo seletivo para esse mestrado, até aqui, na concretização desse sonho com a escrita e defesa dessa dissertação. Tenho plena convicção que sem Ele nada disso seria possível.

Ao meu esposo por tudo que fez e faz por nossa família e por ter abraçado mais esse sonho comigo e vivido intensamente cada etapa, e, principalmente, por não ter me deixado desistir.

Aos meus pais por terem lutado e me dado o suporte necessário que me fez chegar onde cheguei, sem eles e toda a minha base construída e alicerçada em tudo aquilo que aprendi dentro de casa, jamais teria conseguido.

À minha família, em especial, irmãs, sogros, cunhada e sobrinhas, por todo apoio dado, mesmo que tão distantes, na grande maioria das vezes. Obrigada por sonharem comigo e por vibrarem com cada uma das minhas conquistas.

À minha orientadora, profa. Iracema, por toda ajuda. Obrigada por cumprir com tanta excelência aquilo que o Senhor confiou em suas mãos. Através da sua vida consegui ver o cuidado do Senhor comigo em cada etapa vivida não só no mestrado, mas também na graduação. Com certeza, sem a sua orientação, tudo isso teria sido muito mais difícil.

Ao professor Eduardo por sua ajuda prestada em algumas etapas da escrita da dissertação, obrigada por sua disponibilidade e por simplificar etapas que na minha cabeça pareciam muito mais complexas. Sua ajuda foi essencial para otimizar o nosso tempo de execução e escrita desse projeto.

À minha banca de qualificação, profa. Mirna e prof. Paulo por todas as considerações feitas ao nosso projeto. Todas as observações foram riquíssimas e de suma importância para a execução e escrita desta revisão.

Aos meus queridos irmãos e amigos da minha igreja, por estarem sempre presentes e dispostos a orar por mim e por minha casa. Grata por cada abraço seguido de um “vai dar tudo certo”, mesmo sem nem saberem das minhas lutas ou daquilo que estava passando.

E por fim, mas não menos importantes, grata aos meus amigos e colegas do crossfit e por minha famosa terapia diária; com certeza, um treininho entre turnos exaustivos de trabalho e estudos, me deu ânimo e coragem para seguir dia após dia, melhorando um pouquinho todo dia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos, adaptado do PRISMA.....	35
Figura 2- Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a ferramenta SYRCLE RoB.....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PICOS para elaboração da pergunta da revisão sistemática.....	30
---	----

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Distribuição dos estudos primários, segundo autores, ano, país em que os estudos foram realizados, grupos de participantes e suas respectivas formas de tratamento, definição de periodontite de cada estudo e parâmetros periodontais avaliados em cada estudo..... 37
- Quadro 2 - Distribuição dos estudos primários, segundo autores, o ano de publicação, terapia medicamentosa para AR adotada, tempo de acompanhamento, parâmetros periodontais avaliados e resultados desses parâmetros..... 41

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ACR	Academia Americana De Reumatologia
ADA	Adalimumab
AR	Artrite Reumatoide
ACPA	Anticorpos Anti-Proteína Citrulinada
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
CII	Colágeno tipo II
bDMARDs	Dmards BIOLÓGICOS
csDMARDs	Dmards SINTÉTICOS CONVENCIONAIS
tsDMARDs	Dmards SINTÉTICOS DIRECIONADOS
DMARDs	Medicamentos Anti-Reumticos Modificadores Da Doença
DP	Doença Periodontal
ETN	Etanercepte
FR	Fator Reumatóide
HCQ	Hidroxicloroquina
IFX	Infliximabe
IG	ndice Gengival
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 $\beta$
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-17	Interleucina-17
IL-23	Interleucina-23
IP	ndice de Placa
JAKi	Janus Quinase
LEF	Leflunomida
MTX	Metotrexato
NDP	Número de Dentes Perdidos
NIC	Nível de Inserção Clínica
PAD	Peptidilarginina Deiminase
PCR	Proteína C Reativa
PGE2	Prostaglandina E2
<i>P. GINGIVALIS</i>	<i>Porphyromona gingivalis</i>

PS	Profundidade de Sondagem
RTX	Rituximab
SS	Sangramento à Sondagem
SSZ	Sulfassalazina
TGF- $\beta$	Fator Transformador De Crescimento B
TNF- $\alpha$	Fator De Necrose Tumoral-A

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>16</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Objetivo Geral .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Objetivos Específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Periodontite.....</b>	<b>18</b>
<b>4.2. Artrite reumatoide .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Tratamento da artrite reumatoide.....</b>	<b>21</b>
<b>4.4. Relação da artrite reumatoide com a periodontite.....</b>	<b>24</b>
<b>5. CAPÍTULO ÚNICO .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1. ARTIGO.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>56</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial que está associada a um biofilme disbiótico e que pode causar destruição progressiva do periodonto de sustentação, tendo como consequência final a perda dentária (PAPAPANOU et al., 2018). Trata-se da causa mais frequente de perda dentária em adultos, de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição 2009–2014, 42% dos adultos nos Estados Unidos foram diagnosticados com periodontite, sendo que 7,8% desses apresentavam periodontite grave (EKE et al., 2018). As características clínicas da periodontite incluem inflamação gengival, recessão gengival, profundidades de sondagem aumentadas, o que sugere perda de inserção clínica, perda óssea, presença e extensão de defeitos ósseos, envolvimento de furca, além de mobilidade e possível perda dentária (PAPAPANOU et al., 2018).

A artrite reumatoide (AR) caracteriza-se por ser uma doença autoimune sistêmica associada a um processo inflamatório crônico que pode causar danos nas articulações, bem como em alguns órgãos extra articulares, tais como coração, rim, pulmão, sistema digestivo, olhos, pele e sistema nervoso (CONFORTI et al., 2021). Vários tipos de autoanticorpos foram classificados como característicos da AR, dentre eles estão o fator reumatóide (FR) e os anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA) que podem preceder as manifestações clínicas em vários anos, e justificam o fato de a AR ser considerada uma doença autoimune (SIEGHART et al., 2018). Sua principal forma de tratamento inclui o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), agentes farmacológicos que suprimem a atividade autoimune, retardando ou prevenindo a degeneração articular, dentre eles os mais usados são os DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), nesse grupo estão o metotrexato (MTX), a leflunomida (LEF), a sulfassalazina (SSZ) e a hidroxicloroquina (HCQ) (GUO et al., 2018; BULLOCK et al., 2019). Além desses convencionais, os DMARDs biológicos (bDMARDs) são uma opção mais recente para o tratamento da AR e fornecem uma terapia direcionada às estruturas do sistema imunológico, dentre os quais estão os inibidores de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tais como o etanercept (ETN), infliximab (IFX) e adalimumab (ADA); os inibidores de linfócitos B, como o rituximabe (RTX); e ainda, os inibidores de interleucina 6 (IL-6), como o tocilizumabe (TCZ) (BULLOCK et al., 2019; FRAENKEL et al., 2021).

Apesar das diferenças nas etiologias da AR, condição autoimune, e da periodontite, associada ao biofilme microbiano disbiótico, existem processos biológicos semelhantes envolvidos, como a citrulinização, a resposta de autoanticorpos (ENGSTROM et al., 2018) e o papel central da disbiose bacteriana, que pode representar ligações entre essas duas doenças (JEONG et al., 2019). A citrulinização de peptídeos é mediada pela peptidilarginina deiminase



(PAD) e é considerada um evento chave na patogênese da AR (MONDAL; THOMPSON, 2019a). Recentemente, foi relatado que um dos principais patógenos associados à periodontite, *Porphyromona gingivalis* (*P. gingivalis*), tem a capacidade de expressar a PAD, evidenciando assim que pode haver uma intersecção biológica direta entre periodontite e AR (MANKIA et al., 2019).

Nesse contexto, acredita-se que uma inflamação crônica extra sinovial pode ter um efeito significativo no desenvolvimento da AR, quer seja induzindo-a ou agravando-a. Lesões inflamatórias crônicas, como as que são estabelecidas pela *P. gingivalis*, podem favorecer a disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios, o que pode afetar órgãos distantes da inflamação causal (CECCARELLI et al., 2018). Essa bactéria induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), por células do sistema imunológico, e isso pode estimular uma resposta das células Th17, o que acelera o desenvolvimento da AR (SATO et al., 2017). De fato, a hipótese de que periodontopatógenos podem estimular o desenvolvimento da AR tem sido sugerida e estudada há bastante tempo (LOUTAN et al., 2019).

Estudos recentes têm comprovado a existência de uma relação entre essas duas doenças. A avaliação do estado periodontal em pacientes com AR revelou que a prevalência de periodontite foi pelo menos 2 vezes maior em pacientes com AR, e que esses apresentavam uma condição periodontal pior do que os participantes do grupo controle, saudáveis (ERIKSSON et al., 2019). Bem como pacientes diagnosticados com periodontite apresentam uma incidência maior de AR quando comparados com pacientes sem periodontite (LOUTAN et al., 2019).

Mesmo diante de muitos estudos que abordam a associação entre periodontite e AR, ainda é difícil o completo entendimento de tal correlação, devido à natureza exacerbada da inflamação na periodontite, de etiologia multifatorial, e ainda pelos fatores de risco que incidem de maneira simultânea em ambas as condições, tais como fatores ambientais, como o tabagismo, e antecedentes genéticos, como polimorfismos genéticos (MOLON et al., 2019).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Embora uma relação causal entre periodontite e AR ainda não tenha sido completamente estabelecida, estudos já têm demonstrado um aumento na incidência de periodontite em pacientes com AR quando comparados a indivíduos saudáveis; além disso, estudos também mostram que novas terapias biológicas usadas no tratamento da AR têm-se mostrado eficazes na melhoria dos sinais clínicos e radiológicos da periodontite. Ademais, já tem sido enfatizada na literatura a importância de um estabelecimento correto na correlação entre essas duas condições, uma vez que isso trará avanços significativos no que diz respeito à prevenção e formas de tratamento tanto da AR quanto da periodontite.

Mesmo que a literatura já relate alterações dos parâmetros periodontais em pacientes submetidos ao tratamento de AR, ainda não há um consenso no assunto, com resultados divergentes entre os estudos. Diante do exposto, faz-se necessário mais estudos que possam comprovar essa relação entre as duas condições, uma vez que, ainda não é algo bem estabelecido na literatura.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Realizar uma revisão sistemática para avaliar o efeito do tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) em pacientes com artrite reumatoide e periodontite, sem que tenham recebido tratamento periodontal durante o estudo.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

Avaliar quais DMARDs utilizados no tratamento da AR afetam o curso da periodontite em pacientes com artrite reumatoide e periodontite, sem que tenham recebido tratamento periodontal durante o estudo.

Avaliar o efeito dos diferentes DMARDs sobre os parâmetros clínicos da periodontite em pacientes com artrite reumatoide e periodontite, sem que tenham recebido tratamento periodontal durante o estudo. Dentre os parâmetros a serem avaliados estão nível de inserção clínico (NIC) e profundidade de sondagem (PS) como desfechos primários e índice gengival (IG), índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (SS) como desfechos secundários.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1. Periodontite

A periodontite caracteriza-se como uma doença inflamatória crônica multifatorial que está associada a um biofilme disbiótico e que pode causar destruição progressiva dos tecidos de suporte do dente, tendo como consequência final a perda dentária (PAPAPANOU et al., 2018). Trata-se da causa mais frequente de perda dentária em adultos, de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição 2009–2014, 42% dos adultos nos Estados Unidos tinham diagnóstico de periodontite, com 7,8% desses apresentando periodontite grave (EKE et al., 2018). De modo geral, ela acomete mais adultos, entretanto, pode também ocorrer em crianças e adolescentes. A quantidade de destruição tecidual é geralmente proporcional aos níveis de biofilme dentário, defesas do hospedeiro e fatores de risco relacionados (KINANE et al., 2017).

Caracteriza-se por ser uma doença inflamatória mediada pelo hospedeiro devido ao acúmulo de microrganismos organizados no biofilme dental. Essa resposta inflamatória resulta em danos irreversíveis aos tecidos de sustentação dos dentes, evidenciados clinicamente por perda da inserção periodontal, perdas ósseas alveolares, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival (PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018). Essa condição pode levar à perda óssea alveolar, edentulismo e disfunção mastigatória, além de afetar a nutrição do indivíduo, prejudicar a qualidade de vida e o nível de autoestima, interferindo diretamente nas condições socioeconômicas e nos custos de saúde (MISHRA et al., 2019).

Segundo a nova classificação das doenças e condições Periodontais, de 2018, a periodontite pode ser caracterizada clinicamente por perda de inserção detectada em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes; ou perda de inserção de 3 mm ou mais na vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes, sem que seja por causa de: 1) recessão gengival de origem traumática; 2) cárie dental estendendo até a área cervical do dente; 3) presença da perda de inserção na face distal de um segundo molar e associado ao mau posicionamento ou à extração de terceiro molar; 4) lesão endoperiodontal drenando por meio do periodonto marginal; ou 5) ocorrência de fratura radicular vertical (PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018). De fato, a periodontite é iniciada e mantida por microrganismos do biofilme oral. A colonização desse biofilme por microrganismos patogênicos é um dos fatores etiológicos mais influentes da periodontite e apresenta uma microbiologia complexa relacionada à mudança de uma comunidade microbiana predominantemente gram-positiva e aeróbia,

para uma comunidade prevalente de bactérias gram-negativas e anaeróbias, dentre as quais *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* podem ser citadas como as principais associadas (MOHANTY R et al., 2019).

Como uma condição inflamatória crônica, os padrões moleculares derivados de bactérias e do hospedeiro acumulam-se no microambiente juntamente com as células imunes inatas e adaptativas (POTEMPA et al., 2017) que estimulam a produção e liberação de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-17 (IL-17), prostaglandina E2 (PGE2), fatores de crescimento e enzimas degradantes (colagenase, elastase, gelatinase), esses destacam-se como os principais causadores da destruição das estruturas de suporte dos dentes (MOLON et al., 2019) em um processo que se assemelha aquele que acontece nas condições autoimunes.

Tendo em vista a complexidade envolvida na patogênese da periodontite, diversos fatores de risco podem estar envolvidos nesse processo, podendo ser locais, tais como: o biofilme bacteriano, a presença de cálculos dentários, tabagismo, lesões mecânicas, além de fatores iatrogênicos e mal oclusão; ou sistêmicos: idade, gênero, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial (CARDOSO et al., 2018). Além desses fatores já citados, estudos também têm demonstrado a existência de uma possível relação bidirecional entre AR e periodontite (MOLON et al., 2019). Ensaio clínico mostram que pacientes com AR ativa apresentam uma frequência substancialmente maior de periodontite do que indivíduos saudáveis. Por outro lado, alguns estudos relatam que a periodontite pode ser considerada como um fator modificador relacionado ao aumento da gravidade da AR (SCHMICKLER et al., 2017).

#### **4.2. Artrite reumatoide**

A artrite reumatoide (AR) é definida como uma doença autoimune sistêmica associada a um processo inflamatório crônico que pode causar danos nas articulações e

órgãos extra articulares, dentre os quais estão coração, rim, pulmão, sistema digestivo, olhos, pele e sistema nervoso (CONFORTI et al., 2021). Vários tipos de autoanticorpos foram classificados como característicos da AR, dentre eles estão o fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA) que podem preceder as manifestações clínicas em vários anos, esses justificam o fato de a AR ser considerada uma doença autoimune (SIEGHART et al., 2018).

A AR trata-se de uma doença complexa na qual fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão envolvidos na sua patogênese (KIM et al., 2018; MOLON et al., 2019). Cerca de 1% da população mundial é acometida por essa patologia (MARTINS et al., 2018), enquanto, no Brasil, estudos demonstraram que o percentual de pessoas acometidas varia de 0,46 a 2%. Pode ocorrer em ambos os sexos, sendo sua prevalência de duas a três vezes maior nas mulheres de qualquer faixa etária (OLIVEIRA et al., 2017).

Sua etiologia ainda vem sendo bastante discutida, com resultados bem divergentes entre os estudos. Por ser a AR uma doença multifatorial, seu desenvolvimento pode não depender, exclusivamente, de condições genéticas, mas também de alterações sorológicas e de fatores ambientais (GIANFRANCESCO et al., 2021). Dentre os principais fatores modificadores apontados para essa condição estão: hereditariedade (SANTOS et al., 2016); susceptibilidade genética, ligada à possibilidade de várias condições poderem ativar genes específicos em indivíduos com a predisposição genética, e isso leva à resposta inflamatória; fatores ambientais, relacionados a hábitos e costumes do indivíduo, como tabagismo, periodontite, infecções específicas, falta de luz solar ou alimentos (MARTINS et al., 2018; GIANFRANCESCO et al., 2021).

Estudos têm sugerido que a presença de anticorpo anti-proteínas citrulinadas (ACPAs) apresenta grande influência no desenvolvimento da AR. A enzima peptidilarginina deaminase (PAD) estimula a conversão de resíduos de arginina em resíduos de citrulina nas proteínas, fazendo com que ocorra a citrulinização da proteína, e com isso, uma modificação estrutural e funcional nessas. Fibrinogênio, filagrina, vimentina, colágeno tipo II (CII) e fibronectina estão entre as proteínas que já foram identificadas como alvos da PAD (GE et al., 2017). A citrulinização de proteínas é um processo fisiológico comum por meio do qual muitas proteínas tornam-se citrulinadas. No entanto, esse processo também pode ocorrer em condições inflamatórias, bem como acontece no caso da AR (MONDAL et al., 2019).

Na AR, essas proteínas deixam de ser toleradas pelo sistema imune e esse, através de células B, começa a expressar anticorpos anti-proteínas citrulinadas, que são direcionados a essas proteínas modificadas. Os ACPAs só podem atingir a articulação caso ocorra algum dano, de origem microbiana ou mecânica, a essa. Assim a AR desenvolve-se através de processos que englobam a apresentação do complexo ACPA às células dendríticas e essas, por sua vez, serão as responsáveis por o apresentarem a células T para produção de autoanticorpos (FARINOTTI et al., 2019; DELFT et al., 2020).

O diagnóstico da AR deve ser feito com base em achados clínicos e exames complementares. Entre eles, deve-se considerar o tempo de evolução da AR, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas de atividade inflamatória e as alterações compatíveis em exames radiográficos. Nenhum exame, isolado, pode ser considerado para confirmação do diagnóstico, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico (GAN et al., 2017). Os achados clínicos a serem identificados a fim de diagnóstico da AR são, poliartrite simétrica e aditiva, artralgia, rigidez matinal e exames laboratoriais de atividade inflamatória aumentados, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa (PCR) (ALETAHA et al., 2018).

Os exames de imagem também são complementares ao diagnóstico e ao monitoramento de atividade da doença. Existem métodos de avaliação e pontuação de alterações radiográficas, feitos através de radiografias simples, que permitem avaliações longitudinais. Cabe ressaltar que os exames radiográficos das articulações não podem revelar a presença precoce de degradações e erosões (ALETAHA et al., 2018; KGOEBANE et al., 2018). Assim, a utilidade de várias ferramentas de imagem para auxílio no diagnóstico da AR depende do estágio de progressão da mesma.

A AR é uma doença ainda sem cura e é, geralmente, caracterizada por um início insidioso dos sintomas, mas com o tempo a doença progride e piora gradualmente, estando associada a dor nas articulações, sensibilidade, inchaço e danos articulares simétricos, que pode levar a deformidades irreversíveis e incapacidade funcional dos pacientes (SAFIRI et al., 2019). Diante disso, a descoberta precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença a fim de promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes (ALETAHA et al., 2018).

#### **4.3. Tratamento da artrite reumatoide**

O manejo de pacientes com AR mudou significativamente nas últimas décadas, resultando em inúmeros protocolos de tratamentos direcionados para alvos

específicos mais eficientes quando comparados com tratamentos anteriores e melhor qualidade de vida para os pacientes. Isto foi viabilizado pela descoberta bem-sucedida de diversas vias envolvidas na patogênese da AR (SMOLEN et al., 2018).

Pacientes portadores de AR devem ser acompanhados por um reumatologista, e esse será o responsável pela indicação do tratamento mais adequado, que deverá agir de forma sistêmica, já que a doença atinge diversos locais diferentes e de várias formas (MOTA et al., 2018). O tratamento deve ter como objetivo a prevenção e controle da inflamação nas estruturas articulares, além de buscar melhoras à capacidade funcional, combater a dor, minimizar os sintomas, controlar a progressão e, se possível, buscar a remissão da doença (SMOLEN et al., 2018).

Assim, o tratamento da AR subdivide-se em medicamentoso e não medicamentoso. O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e glicocorticoides, que são usados na resposta da fase aguda para reduzir a dor, diminuindo a inflamação. Além desses, essa terapia medicamentosa inclui o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Trata-se de um grupo de medicamentos usados para promover a remissão, suprimindo a atividade autoimune e retardando ou prevenindo a degeneração articular. Classificam-se como DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), DMARDs biológicos (bDMARDs) e DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) (GUO et al., 2018; FRAENKEL et al., 2021a).

Dentre os sintéticos convencionais (csDMARDs), estão o metotrexato (MTX), a leflunomida (LEF), a sulfassalazina (SSZ) e a hidroxicloroquina (HCQ). Esses são normalmente usados como terapia de primeira linha para pacientes com AR recém-diagnosticados. Já os bDMARDs são uma opção mais recente para o tratamento da AR e fornecem uma terapia direcionada às estruturas do sistema imunológico, trata-se de moléculas de proteínas geneticamente modificadas divididas em diversas classes, dependendo do mecanismo de ação, dentre os quais estão os inibidores de TNF- $\alpha$ , tais como o etanercept (ETN), infliximab (IFX) e adalimumab (ADA); os inibidores de linfócitos B, como o rituximabe (RTX); e ainda, os inibidores de IL-6, como o tocilizumabe (TCZ). Enquanto que os tsDMARDs, incluem a classe dos inibidores da Janus quinase (JAKi) e apresentam como vantagem a possibilidade de serem administrados por via oral (BULLOCK et al., 2019; BYWALL et al., 2020); FRAENKEL et al., 2021). De modo geral, os DMARDs biológicos (bDMARDs) e os



DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) são recomendados se a terapia de primeira linha não for tolerada ou for ineficaz (BYWALL et al., 2020).

A diretriz de 2021 da Academia Americana de Reumatologia (ACR) para o tratamento da AR traz o MTX como o tratamento de primeira linha, tanto em monoterapia quanto associado a outras medicações, devido ao seu perfil de eficácia e segurança, administração flexível e baixo custo. Ademais, a diretriz recomenda fortemente o uso de monoterapia com MTX em vez de HCQ e SSZ para pacientes com AR virgens de uso de DMARDs e com atividade inflamatória moderada a alta (FRAENKEL et al., 2021). Em caso de falha na monoterapia inicial, em que haja uma persistência da atividade de doença, após 3 meses de tratamento otimizado, com a dose máxima tolerada e adesão adequada do medicamento usado na 1ª linha, passa-se para troca simples de MTX por HCQ ou SSZ ou ainda, para a terapia com a combinação dupla ou tripla de DMARDs (SMOLEN et al., 2018). Além disso, é recomendável que o tratamento com DMARDs deve ser iniciado o mais rápido possível porque a implementação precoce leva a melhores resultados, especialmente porque essa classe de medicamentos tem ação lenta, com início tardio entre 6 semanas e 6 meses (BYWALL et al., 2020).

O tratamento não medicamentoso da AR inclui a educação do paciente e da família, terapia ocupacional, atividade física, fisioterapia, apoio psicossocial e têm como objetivos diminuir a ansiedade e a depressão, reduzir a dor e aumentar a mobilidade dos pacientes (LARRIEU et al., 2018). Assim, independente da proposta de tratamento a ser adotada pelo reumatologista, o paciente deve, preferencialmente, ser também acompanhado por uma equipe multidisciplinar (enfermeiro, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo e nutricionista), além de receber orientações para melhorar seus hábitos de vida, tais como, parar de fumar, diminuir o consumo de bebidas alcoólicas, reduzir o peso e realizar atividade física. Ademais, o paciente deve receber tratamento e monitoramento caso apresente alguma comorbidade (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia e osteoporose) (SMOLEN et al., 2018).

As evidências do tratamento não medicamentoso são poucas, mas acredita-se que ele desempenhe um papel importante na melhora clínica e funcional dos pacientes. Sugere-se que essas abordagens não farmacológicas sejam associadas aos tratamentos farmacológicos para maximizar o sucesso terapêutico. Ademais, o tratamento dessa condição deve ser considerado um processo dinâmico, sendo

constantemente reavaliado e as decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente (LARRIEU et al., 2018).

#### 4.4. Relação da artrite reumatoide com a periodontite

A AR e a periodontite apresentam inúmeras semelhanças nas características patológicas e imunológicas, incluindo: inflamação crônica, ruptura do tecido conjuntivo além de destruição óssea. A inflamação crônica associada tanto à AR quanto à periodontite é semelhante no fenótipo imune adaptativo predominante, no desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e no papel do tabagismo e da genética como fatores de risco de ambas as condições (FIRESTEIN et al., 2017). O dano estrutural que ocorre em consequência da inflamação crônica é a causa final da perda de função e incapacidade observada com a progressão da AR e periodontite (DELFT et al., 2020).

Estudos têm demonstrado que ambas apresentam um perfil de citocinas comum, que consiste em níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e enzimas degradadoras de matriz (MMPs, Catepsina) e níveis diminuído de mediadores que suprimem a resposta imuno inflamatória, como a interleucina-10 (IL-10) e o fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (FIRESTEIN et al., 2017). A periodontite e a AR também levam à inflamação sistêmica, indicada pelo aumento dos níveis da proteína C reativa (PCR) no plasma (GRAVES et al., 2019).

A presença do anticorpo anti-proteínas citrulinadas (ACPA), durante o desenvolvimento da AR, tem sido apontada como um dos indicativos da associação entre AR e periodontite. Há evidências de que a AR desenvolve-se contra proteínas parcialmente alteradas por enzimas bacterianas (ANUSHA et al., 2019). A citrulinização de peptídeos é mediada pela peptidilarginina deiminase (PAD) e é considerada um evento chave na patogênese da AR (MONDAL et al., 2019). Recentemente, foi relatado que o principal patógeno associado a periodontite, *P. gingivalis*, tem a capacidade de expressar a PAD, evidenciando assim que pode haver uma correlação biológica direta entre periodontite e AR (MANKIA et al., 2019).

Além da sua capacidade de expressar PAD, *P. gingivalis* induz a produção de citocinas pro-inflamatórias, como IL-6 e IL-1 $\beta$ , por células do sistema imunológico. Nesse contexto, a presença de grandes quantidades de *P. gingivalis*, pode acelerar o desenvolvimento da AR. A *P. gingivalis* é reconhecida pelo seu papel no desenvolvimento de inflamações crônicas e severas nos tecidos da cavidade oral, que consegue replicar-se e sobreviver no epitélio oral, enquanto evita o sistema imune do

hospedeiro, por longos períodos de tempo (CECCARELLI et al., 2018; SACCUCCI et al., 2018).

Nesse contexto, acredita-se que uma inflamação crônica extra sinovial pode ter um efeito significativo no desenvolvimento da AR, quer seja induzindo-a ou agravando-a. Muitos estudos já têm comprovado a existência de uma relação entre essas duas doenças. A avaliação do estado periodontal em pacientes com AR revelou que a prevalência de periodontite foi pelo menos 2 vezes maior em pacientes com AR, e que esses apresentavam uma condição periodontal pior do que os participantes do grupo controle, saudáveis (ERIKSSON et al., 2019). Bem como pacientes diagnosticados com periodontite apresentam uma incidência maior de AR quando comparados com pacientes sem periodontite (LOUTAN et al., 2019). Ademais, estudos demonstraram que o tratamento da periodontite melhora os parâmetros clínicos da AR e que o tratamento da AR pode diminuir a extensão da inflamação periodontal (ÄYRÄVÄINEN et al., 2017; OUÉDRAOGO et al., 2017). Esses achados sugerem fortemente que a periodontite e a AR estão associadas, e também que a natureza desta associação envolve influências biológicas recíprocas (UNRIZA-PUIN et al., 2017).

## **5. CAPÍTULO ÚNICO**

### **O EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE NA PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

## 5.1. ARTIGO

### **O EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE NA PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

Estudos indicam que novas terapias biológicas usadas no tratamento da artrite reumatoide (AR) têm-se mostrado eficazes na melhoria dos sinais clínicos e radiográficos da periodontite. Assim, objetivou-se avaliar o efeito do tratamento medicamentoso da AR na periodontite por meio de uma revisão sistemática. A busca foi realizada em bases de dados e na literatura cinzenta: Medline, Lilacs, Pubmed, Embase, Scopus, Livivo, Cochrane, Web Of Science, google acadêmico, Pubmed central e open thesis, considerando os critérios de elegibilidade com foco em: P (participantes), pessoas com AR e periodontite de forma concomitante. I (intervenção), parâmetros periodontais, especificamente profundidade de sondagem (OS) e nível de inserção clínica (NIC), de pacientes que receberam tratamento medicamentoso para AR no período de acompanhamento. C (comparação), parâmetros periodontais, especificamente, profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) de pacientes que receberam tratamento medicamentoso para AR no início do estudo. O (resultado), análise dos parâmetros clínicos da periodontite, incluindo PS e NIC. S (tipo de estudo), ensaios clínicos randomizados controlados. Foram incluídos nesta revisão 5 estudos primários, de acordo com os critérios de elegibilidade. Os medicamentos utilizados foram os DMARDs sintéticos convencionais e os biológicos. Foi evidenciado que esses medicamentos foram benéficos em melhorar a PS, índice gengival e sangramento à sondagem em pacientes que sofrem de AR e periodontite de forma concomitante. Três dos quatro estudos que avaliaram o NIC apresentaram redução significativa nesse parâmetro. Esta revisão sistemática sugere evidências para caracterizar a correlação existente entre essas duas condições e que a terapia medicamentosa para AR pode trazer melhorias aos parâmetros periodontais de pacientes que tenham periodontite e AR de forma concomitante.

**Palavras-chave:** periodontite; artrite reumatoide; terapêutica; ensaio clínico.

#### **INTRODUÇÃO**

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial que está associada a um biofilme disbiótico e que pode causar destruição progressiva do periodonto de sustentação,

tendo como consequência final a perda dentária (PAPAPANOU et al., 2018). Trata-se da causa mais frequente de perda dentária em adultos, de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição 2009–2014, 42% dos adultos nos Estados Unidos foram diagnosticados com periodontite, sendo que 7,8% desses apresentavam periodontite grave (EKE et al., 2018). As características clínicas da periodontite incluem inflamação gengival, recessão gengival, profundidades de sondagem aumentadas, o que sugere perda de inserção clínica, perda óssea, presença e extensão de defeitos ósseos, envolvimento de furca, além de mobilidade e possível perda dentária (PAPAPANOU et al., 2018).

A artrite reumatoide (AR) caracteriza-se por ser uma doença autoimune sistêmica associada a um processo inflamatório crônico que pode causar danos nas articulações, bem como em alguns órgãos extra articulares, tais como coração, rim, pulmão, sistema digestivo, olhos, pele e sistema nervoso (CONFORTI et al., 2021). Vários tipos de autoanticorpos foram classificados como característicos da AR, dentre eles estão o fator reumatóide (FR) e os anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA) que podem preceder as manifestações clínicas em vários anos, e justificam o fato de a AR ser considerada uma doença autoimune (SIEGHART et al., 2018).

A principal forma de tratamento da AR inclui o uso de medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs), agentes farmacológicos que suprimem a atividade autoimune, retardando ou prevenindo a degeneração articular. Dentre eles, os mais usados são os DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), nesse grupo estão o metotrexato (MTX), a leflunomida (LEF), a sulfassalazina (SSZ) e a hidroxicloroquina (HCQ) (GUO et al., 2018; BULLOCK et al., 2019). Além desses convencionais, os DMARDs biológicos (bDMARDs) são uma opção mais recente para o tratamento da AR e fornecem uma terapia direcionada às estruturas do sistema imunológico, dentre os quais estão os inibidores de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tais como o etanercept (ETN), infliximab (IFX) e adalimumab (ADA); os inibidores de linfócitos B, como o rituximabe (RTX); e ainda, os inibidores de interleucina 6, como o tocilizumabe (TCZ) (BULLOCK et al., 2019; FRAENKEL et al., 2021).

Apesar das diferenças nas etiologias da AR (condição autoimune) e da periodontite (associada ao biofilme microbiano disbiótico), existem processos biológicos semelhantes envolvidos, como a citrulinização, a resposta de autoanticorpos (ENGSTRÖM et al., 2018) e o papel central da disbiose bacteriana, que pode representar ligações entre essas duas doenças (JEONG et al., 2019). A citrulinização de peptídeos é mediada pela peptidilarginina deiminase (PAD) e é considerada um evento chave na patogênese da AR (MONDAL et al., 2019).

Recentemente, foi relatado que um dos principais patógenos associados à periodontite, *Porphyromona gingivalis* (*P. gingivalis*), tem a capacidade de expressar a PAD, evidenciando assim que pode haver uma intersecção biológica direta entre periodontite e AR (MANKIA et al., 2019).

Nesse contexto, acredita-se que uma inflamação crônica extra sinovial pode ter um efeito significativo no desenvolvimento da AR, quer seja induzindo-a ou agravando-a. Lesões inflamatórias crônicas, como as que são estabelecidas pela *P. gingivalis*, podem favorecer a disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios, o que pode afetar órgãos distantes da inflamação causal (CECCARELLI et al., 2018). Essa bactéria induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-1 $\beta$ , por células do sistema imunológico, e isso pode estimular uma resposta das células Th17, o que acelera o desenvolvimento da AR (SATO et al., 2017). De fato, a hipótese de que periodontopatógenos podem estimular o desenvolvimento da AR tem sido sugerida e estudada há bastante tempo (CECCARELLI et al., 2018).

Estudos recentes têm comprovado a existência de uma relação entre essas duas doenças. A avaliação do estado periodontal em pacientes com AR revelou que a prevalência de periodontite foi pelo menos 2 vezes maior em pacientes com AR, e que esses apresentavam uma condição periodontal pior do que os participantes do grupo controle, saudáveis (ERIKSSON et al., 2019). Bem como pacientes diagnosticados com periodontite apresentam uma incidência maior de AR quando comparados com pacientes sem periodontite (LOUTAN et al., 2019). Além disso, estudos demonstraram que o tratamento da periodontite melhora os parâmetros clínicos da AR e que o tratamento da AR pode diminuir a extensão da inflamação periodontal (ÄYRÄVÄINEN et al., 2017; OUÉDRAOGO et al., 2017).

Mesmo diante de muitos estudos que abordam a associação entre periodontite e AR, ainda é difícil o completo entendimento de tal correlação, devido à natureza exacerbada da inflamação na periodontite, de etiologia multifatorial, e ainda pelos fatores de risco que incidem de maneira simultânea em ambas as condições, tais como fatores ambientais, como o tabagismo e antecedentes genéticos, como polimorfismos genéticos (MOLON et al., 2019). Portanto, o presente artigo trata-se de uma revisão sistemática que buscou avaliar, através de ensaios clínicos controlados randomizados, o efeito do tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) em pacientes com artrite reumatoide e periodontite, sem que tenham recebido tratamento periodontal durante o estudo.

## **METODOLOGIA**

### **Protocolo e Registro**

O protocolo para elaboração da revisão sistemática foi construído considerando os itens propostos no *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols* (PRISMA-P) Moher; Liberati; Tetzlaff, (2020), sendo realizadas as seguintes etapas: 1) planejamento da revisão (delimitação da pergunta da revisão e definição dos critérios de elegibilidade), 2) busca e seleção dos estudos, 3) coleta de dados, 4) avaliação do risco de viés nos estudos, 5) síntese e apresentação dos resultados, e 6) conclusão dos resultados.

O protocolo desta revisão foi registrado na base do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com número de registro CRD42023481573 atualizado em 26 de dezembro de 2023 (Anexo A).

### **Definição da questão de pesquisa**

A questão problema da revisão sistemática teve como pergunta norteadora: “Qual o efeito do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide na periodontite?” a qual foi elaborada por meio dos componentes da estratégia PICOS.

O acrônimo PICOS tem como função auxiliar na formulação da pergunta da revisão sistemática de forma direta e objetiva onde cada letra representa um componente da questão problema, a saber: **P** (*population*), população incluída no estudo; **I** (*intervention*), intervenção que será analisada; **C** (*comparison*), comparação ou controle; **O** (*outcome*), resultado esperado e **S** (*study type*), tipo de estudo.

Dessa forma, foi estabelecido o acrônimo PICOS da nossa revisão sistemática da seguinte forma: P, pessoas com artrite reumatoide e periodontite de forma concomitante. I, parâmetros periodontais, especificamente profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, de pacientes que receberam tratamento medicamentoso para AR no período de acompanhamento. C, parâmetros periodontais, especificamente profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, de pacientes que receberam tratamento medicamentoso para AR no início do estudo. O, análise dos parâmetros clínicos da periodontite, incluindo profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. S, ensaios clínicos randomizados controlados. Segue na Tabela 1 a formulação do acrônimo PICOS da pergunta da revisão sistemática.

**Tabela 1- Estratégia PICOS para elaboração da pergunta da revisão sistemática**

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>	<b>Termos</b>
-----------------	------------------	---------------



<b>P</b>	População	Pessoas com AR e periodontite de forma concomitante
<b>I</b>	Intervenção	Parâmetros periodontais no período de acompanhamento (PS, NIC)
<b>C</b>	Comparação ou Controle	Parâmetros periodontais no <i>baseline</i> (PS, NIC)
<b>O</b>	<i>Outcome</i> (resultado)	Análise dos parâmetros clínicos da periodontite (PS e NIC)
<b>S</b>	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Ensaios Clínicos Controlados Randomizados

Fonte: elaborado pelo autor.

### **Critérios de Elegibilidade**

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: 1) estudos que fossem ensaios clínicos controlados randomizados; 2) estudos em que todos os participantes apresentassem AR e periodontite concomitantemente; 3) estudos com uma definição clínica clara de periodontite, avaliada pelos parâmetros de profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC); 4) estudos em que os pacientes com artrite reumatoide e periodontite tivessem recebido tratamento medicamentoso para AR; 5) estudos publicados em qualquer idioma.

Os critérios de exclusão foram: 1) estudos clínicos não randomizados, ensaios pré-clínicos, estudos *in vitro*, estudos de revisão e relato de caso; 2) estudos em que os participantes apresentassem somente uma das condições, periodontite ou artrite reumatoide, de forma isolada; 3) estudos que não apresentassem uma definição clara para a periodontite; 4) estudos em que os participantes sofressem de outras condições sistêmicas capazes de afetar a condição periodontal dos mesmos; 5) estudos em que os participantes houvessem recebido terapia periodontal nos últimos 6 meses.

O estudo de revisão foi realizado de acordo com o as Diretrizes de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (MOHER et al., 2011) e Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas (NOYES et al., 2019). Sabe-se que a busca por estudos deve ser bem definida a fim de que se torne, abrangente, sistematizada, e sensível, com o objetivo de encontrar todas as evidências acessíveis que preencham os critérios de elegibilidade, a fim de minimizar a possibilidade de viés de publicação (BRAZIL, 2021). A estratégia de

busca foi construída de acordo com o princípio *Populations, Interventions, Comparison, Outcomes and Study type* (PICOS).

A busca dos estudos primários ocorreu no Portal de Periódicos da Capes, nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Pubmed, *Excerpta Medica dataBase* (EMBASE), Scopus, LIVIVO, Cochrane, *Web of Science* e na literatura cinzenta google acadêmico, pubmed central e *open thesis*.

A estratégia de busca desenvolveu-se através de uma combinação de termos controlados predefinidos *Medical Subject Heading* (MeSH) e/ou *Descriptors in Health Sciences* (DeCS) usando os operadores booleanos (OR, AND), sempre adaptados às regras de sintaxe de cada bibliografia e base de dados. Uma combinação dos seguintes termos foi usada a fim de identificar estudos relevantes: (*'periodontal disease'/exp OR 'periodontal disease' OR 'periodontitis'/exp OR 'periodontitis'*) AND (*'antirheumatic agent'/exp OR 'antirheumatic agent'*) AND (*'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'*). Também foi feita uma busca manual de bibliografias e listas de referências dos estudos incluídos com o objetivo de localizar qualquer estudo potencial não identificado. As estratégias de buscas utilizadas, de forma específica, em cada base de dados estão representadas no Apêndice A.

### **Seleção dos estudos primários**

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois autores independentes. Em seguida esses artigos foram exportados para a ferramenta Rayyan, versão *web*. Esse processo ocorreu no período de maio a junho de 2023. Ao finalizar a busca, os artigos foram exportados na seguinte ordem das bases de dados: Pubmed, Embase, Medline, Lilacs, Scopus, Web Of Science e Livivo. Enquanto os resultados da literatura cinzenta, google acadêmico e pubmed central, foram baixados manualmente. Em seguida foi realizada a remoção das duplicadas. Após a eliminação das duplicadas, procedeu para a seleção propriamente dita dos estudos, que ocorreu em duas etapas.

A primeira etapa de seleção foi realizada por meio de uma triagem de título e resumo dos estudos de acordo com os critérios de elegibilidade. Em seguida, ocorreu a segunda etapa de seleção que foi realizada por meio da análise do texto completo dos estudos selecionados como elegíveis na primeira fase de seleção quanto ao cumprimento dos critérios de elegibilidade. Após a triagem, os textos completos foram analisados para identificar aqueles elegíveis para o estudo.

Nas duas etapas de seleção dos estudos elegíveis, a análise da avaliação ocorreu com dois pesquisadores de forma independente (MOMM e JPLA). As discordâncias entre os revisores foram resolvidas através de discussão entre os mesmos e decisão de um terceiro examinador (IMM). Esse processo ocorreu no período de julho a agosto de 2023.

### **Coleta de dados dos estudos primários**

As informações dos estudos primários incluídos na revisão sistemática foram extraídas e armazenadas em uma tabela elaborada para a coleta de dados dos estudos pelos próprios pesquisadores, com o objetivo de extrair, organizar e sumarizar as informações e, por fim, facilitar a elaboração do banco de dados.

Nessa tabela foram coletados os seguintes dados: autores, o ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, números de grupos de participantes e suas respectivas formas de tratamento, definição de periodontite, terapia medicamentosa adotada para AR, quais parâmetros periodontais foram avaliados nos estudos, tempo de acompanhamento, e por fim, os resultados desses parâmetros periodontais.

### **Síntese qualitativa e apresentação dos resultados**

A síntese dos resultados da revisão sistemática acontece através do processo de reunir dados de um conjunto de estudos incluídos com o intuito de tirar conclusões sobre um corpo de evidências. Quando essas evidências são semelhantes podem ser agrupadas e realizada metanálise, e quando não é possível o alinhamento de estudos ocorre somente a síntese qualitativa dos resultados (HIGGINS *et al.*, 2022). Nessa revisão foi realizada apenas a síntese qualitativa.

Os resultados dos estudos foram apresentados de maneira descritiva, individual e foram estruturados por semelhança em torno dos resultados obtidos a fim de constituir as informações e descrever os dados extraídos de forma mais clara e organizada. A síntese qualitativa foi construída por agrupamento de estudos cujos alinhadores foram os desfechos, gerando 2 grupos de síntese: estudos que apresentaram melhorias significativas nos parâmetros PS e NIC no período de acompanhamento e estudos que não apresentaram melhorias significativas nos parâmetros PS e NIC no período de acompanhamento;

### **Avaliação de risco de viés**

Utilizou-se a ferramenta Review Manager 5.3.5 (RevMan 5.3.5; The Nordic Cochrane Center), para avaliar o risco de viés dos estudos, sendo avaliados independentemente quanto ao risco de viés para os seguintes parâmetros: 1. Geração de seleção: a sequência de alocação foi gerada adequadamente? 2. Ocultação de alocação: a alocação foi ocultada adequadamente? 3. Ocultação de participantes e prestadores de cuidados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 4. Ocultação dos avaliadores de resultados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 5. Dados de resultados incompletos para cada desfecho principal: mais de 10% dos participantes como sorteio e com e dados de resultados incompletos foram tratados adequadamente? 6. Relatório seletivo de resultados: houve alguma sugestão de relatórios seletivos de resultados? 7. Outras fontes de viés: o estudo aparentemente estava livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em alto risco de viés?

A Análise foi realizada por dois revisores (MOMM e JPLA) que responderam a todas as perguntas com uma das três opções: baixo risco de viés (se todos os critérios forem atendidos), risco de viés incerto (se um ou mais critérios não forem descritos exatamente como deveriam) e alto risco de viés (se um ou mais critérios não são atendidos) seguindo critérios pré-especificados detalhados no protocolo. Durante a conclusão da avaliação de risco de viés para o conjunto completo de estudos, as discordâncias foram resolvidas por consenso com um terceiro revisor (IMM).

Os números de avaliação de qualidade para todos os estudos incluídos foram gerados pela própria ferramenta do RevMan 5.3.5. Os estudos de risco de viés avaliados serviram de base para uma conclusão geral de risco de viés para todo o corpo de evidências.

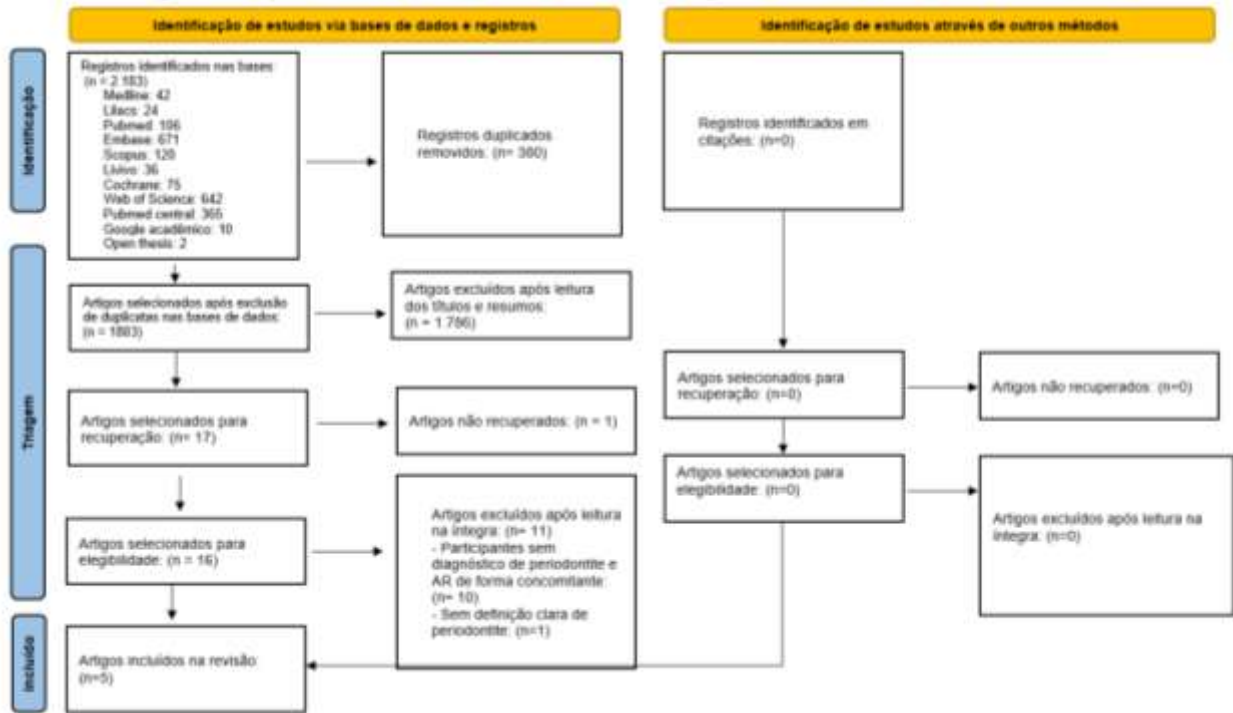
## **RESULTADOS**

### **Estudos primários incluídos na revisão sistemática**

Ao final das buscas dos estudos primários nas bases de dados, 2.183 artigos foram identificados. Após a eliminação dos duplicados (n= 380), restaram 1.803 referências. Em seguida foi realizada a leitura dos títulos e resumos destas publicações e foram eliminados 1.786 estudos, por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Para leitura na íntegra restaram 17 estudos, conforme está apresentado na Figura 1. Desses 17, apenas 01 não foi encontrado para leitura na íntegra. Assim, somente 16 foram recuperados e lidos,

desses, 11 foram excluídos pelos seguintes motivos: participantes sem apresentarem diagnóstico de AR e periodontite de forma concomitante (n=10) e estudos sem apresentarem definição clara de periodontite (n=1). Dessa forma, somente 5 estudos perfizeram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão.

**Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos, adaptado do PRISMA**



Fonte: Adequação do PRISMA, 2020.

### Caracterização dos estudos primários

As características dos estudos que foram selecionados para análise, no que se refere aos autores, o ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, números de grupos de participantes e suas respectivas formas de tratamento, definição de periodontite e quais parâmetros periodontais foram avaliados nos estudos estão representadas no Quadro 1.

Dos 5 estudos primários incluídos na seleção, as intervenções foram realizadas em 3 países diferentes, Japão (n= 2), França (n= 1), Romênia (n= 1) e Irã (n= 1).

A terapia medicamentosa para AR recebida pelos participantes dos estudos divergiu muito entre eles. Os medicamentos usados pelos autores foram csDMARDs (MTX, LEF, HCQ, SSZ) e bDMARDs (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL6 e anti-linfócito B). Somente dois dos estudos dividiram os participantes em dois grupos de pacientes, que foram tratados com medicações diferentes (KOBAYASHI et al., 2013; KOBAYASHI et al., 2015). Outros dois

estudos optaram por deixar todos os participantes em um único grupo de tratamento e aplicar a mesma terapia em todos os pacientes (KADKHODA et al., 2016; ANCUȚA et al., 2021). Apenas um estudo separou os participantes em dois grupos que foram tratados com a mesma medicação (COAT et al., 2015).

Especificamente, o estudo de Kobayashi et al. (2013) dividiu os participantes em dois grupos diferindo nas suas formas de terapia medicamentosa para AR, em um dos grupos os participantes foram tratados com os csDMARDs (MTX, LEF, HCQ, SSZ), enquanto um segundo grupo recebeu bDMARDs (terapia anti-IL6, a saber o TCZ). Um outro estudo também separou seus participantes em dois grupos, em um dos grupos os pacientes foram tratados com anti-TNF- $\alpha$  (ADA, IFX e ETN) e no outro receberam terapia anti-IL6 (TCZ) (KOBAYASHI et al., 2015). Ainda, outros dois estudos apresentaram somente um grupo de participantes em que todos receberam a mesma terapia para AR, em um desses todos os participantes foram tratados com terapia anti-TNF- $\alpha$  (ETN) (KADKHODA et al., 2016) e no outro, todos receberam terapia anti-IL6 (TCZ) (ANCUȚA et al., 2021). Somente um estudo dividiu seus participantes em dois grupos, em que ambos receberam a mesma medicação, terapia anti-linfócito B (RTX), diferindo em relação ao tempo da medicação, pois em um dos grupos os pacientes receberam esse medicamento pela primeira vez no início do estudo, enquanto os pacientes do outro grupo já tinham histórico prévio de tratamento com essa medicação (COAT et al., 2015).

Todos os estudos avaliaram os parâmetros da periodontite, tanto no *baseline* quanto nos períodos de acompanhamento, dentre os quais foram avaliados, índice gengival (IG), sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), índice de placa (IP) e número de dentes perdidos (DP).

Os critérios utilizados para a definição de periodontite a fim de diagnóstico dos participantes divergiram entre os estudos, não tendo um consenso de definição entre eles. Um único estudo classificou a periodontite em leve, moderada e grave com base no NIC e PS dos participantes (COAT et al., 2015). Os outros quatro estudos avaliaram os parâmetros NIC e PS, juntos ou apenas um dos dois de forma isolada, como forma de definir se os pacientes tinham ou não periodontite (KOBAYASHI et al., 2013; KOBAYASHI et al., 2015; KADKHODA et al., 2016; ANCUȚA et al., 2021;).

**Quadro 1 – Distribuição dos estudos primários, segundo autores, ano, país em que os estudos foram realizados, grupos de participantes e suas respectivas formas de tratamento, definição de periodontite de cada estudo e parâmetros periodontais avaliados em cada estudo.**

Estudo    Ano de publicação	País	Quantidade de participantes    distribuição dos participantes em grupo (s) e os respectivos tratamentos adotados para AR	Definição de periodontite utilizada para diagnóstico dos participantes de cada estudo	Parâmetros periodontais avaliados em cada estudo
KOBAYASHI et al., 2013	Japão	55 participantes    02 grupos Grupo 01 (28 participantes): tratados com TCZ (anti-IL6) + csDMARDs (não cita quais) Grupo 02 (27 participantes): tratados somente com csDMARDs (não cita quais)	Presença de pelo menos um sítio com NIC $\geq$ 4 mm	IP, IG, SS, PS, SS, NIC e NDP
COAT et al., 2015	França	21 participantes    02 grupos Grupo 01 (10 participantes): tratados com RTX (anti-linfócito B) somente durante o estudo, sem histórico prévio de tratamento com RTX Grupo 02 (11 participantes): tratados com RTX (anti-linfócito B) antes e durante o estudo	Periodontite grave: 2/+ sítios interproximais com NIC $\geq$ 6 mm e 1/+ locais interproximais com PS $\geq$ 5 mm. Periodontite moderada: 2/+ sítios interproximais com NIC $\geq$ 4 mm ou 2/+ sítios interproximais com PS $\geq$ 5 mm. Periodontite leve: 2/+ sítios interproximais com NIC $\geq$ 3 mm e 2/+ sítios interproximais com PS $\geq$ 4 mm ou um local com PS $\geq$ 5 mm	IP, IG, SS, PS e NIC
KOBAYASHI et al., 2015	Japão	60 participantes    02 grupos Grupo 01 (20 participantes): tratados com TCZ (anti-IL6) Grupo 02 (40 participantes): tratados com ADA, IFX e ETN (anti-TNF- $\alpha$ )	Presença de sítios com NIC $>$ 3mm	IG, PS, NIC, SS

KADKHODA et al., 2016	Irã	36 participantes    01 grupo: tratados com ETN (anti-TNF- $\alpha$ )	Inflamação gengival generalizada e vermelhidão concomitante com SS, com ou sem PS $\geq$ 5 mm.	SS, IG, PS
ANCUTA et al., 2021	Romênia	51 participantes    01 grupo: tratados com TCZ (anti-IL6)	Diagnostica os participantes com periodontite crônica. NIC $\geq$ 3mm	IP, IG, SS, PS e NIC e NDP

Legenda: Adalimumabe (ADA) || etanercepte (ETN) || índice de placa (IP) || índice gengival (IG) || infliximabe (IFX) || nível de inserção clínica (NIC) || número de dentes perdidos (NDP) || profundidade de sondagem (PS) || rituximabe (RTX) || sangramento à sondagem (SS) || tocilizumab (TCZ).



### **Resultados primários: Avaliação dos parâmetros periodontais**

As características dos estudos que foram selecionados para análise, no que se refere aos autores, o ano de publicação, terapia medicamentosa para AR adotada, tempo de acompanhamento, parâmetros periodontais avaliados e resultados desses parâmetros, estão representadas no Quadro 2.

Em relação ao tempo de acompanhamento, três estudos avaliaram os pacientes após 6 meses do início do tratamento (COAT et al., 2015; KOBAYASHI et al., 2015; ANCUȚA et al., 2021). Um único estudo avaliou os participantes após 6 semanas do tratamento ter sido iniciado (KADKHODA et al., 2016). O outro estudo diferenciou-se dos demais, pois a avaliação dos parâmetros periodontais iniciais ocorreu após 20 meses do início do tratamento, seguida por outra avaliação após 8 semanas, uma vez que seu principal objetivo era comparar duas classes de medicamentos (KOBAYASHI et al., 2013).

Para os resultados primários foram observados em cada estudo os parâmetros periodontais avaliados, tanto no *baseline* quanto nas sessões de acompanhamento, com o objetivo de verificar uma possível redução nesses parâmetros, como resultado do efeito da terapia medicamentosa da AR. Dos cinco estudos primários incluídos na seleção, dois relataram o efeito do Tocilizumab (TCZ), terapia anti-IL6, nos parâmetros periodontais (ANCUȚA et al., 2021; KOBAYASHI et al., 2013). Ambos avaliaram NIC e PS. Os dois mostraram redução estatisticamente significativa em PS e somente Kobayashi et al. (2013) mostrou redução significativa no NIC. Os dois apresentaram redução significativa nos parâmetros IG e SS, enquanto o IP mostrou-se comparável entre *baseline* e período de acompanhamento. Além disso, Kobayashi et al. (2013) comparou um grupo de pacientes tratados com TCZ com um grupo de pacientes tratados com csDMARDs e mostrou que PS reduziu de forma significativa em ambos os grupos, entretanto, NIC reduziu de forma significativa apenas no grupo tratado com TCZ.

Kobayashi et al. (2015) também analisaram o efeito de TCZ, ao compararem parâmetros periodontais de pacientes tratados com TCZ a pacientes tratados com terapia anti-TNF- $\alpha$  (ETN, ADA e IFX). Os resultados indicaram uma redução significativa nos parâmetros PS, SS e IG de ambos os grupos, em contrapartida, o NIC reduziu de forma significativa somente no grupo tratado com TCZ. IP mostrou-se sem redução nos dois grupos, após 6 meses de acompanhamento.

Um único estudo relatou, de forma isolada, o efeito do etanercepte (ETN),

terapia anti-TNF- $\alpha$ , nos parâmetros periodontais (KADKHODA et al., 2016). Foi demonstrado que os pacientes tratados com ETN, durante 6 semanas, apresentaram redução significativa somente nos parâmetros IG e SS, sem alterações na PS.

Por fim, Coat et al. (2015) avaliaram o efeito do rituximabe (RTX), anti-linfócito B, também de forma isolada, nos parâmetros periodontais. Os autores compararam dois grupos de tratamento, um grupo em que os pacientes iniciaram o uso de RTX no começo do estudo (G1), e outro grupo de pacientes com histórico prévio de RTX, ou seja, pacientes que já estavam sendo tratados com esse medicamento, sendo assim, no decorrer do estudo, esses pacientes seguiram com a mesma terapia medicamentosa a base de RTX, sem alteração da medicação (G2). Ao comparar os parâmetros periodontais iniciais, NIC e PS, dos dois grupos, foi observado que os pacientes do G2, com histórico prévio de uso de RTX, apresentaram NIC e PS menores do que os pacientes do G1, ambos com diferença significativa entre os grupos. Após 6 meses de acompanhamento, os resultados mostraram uma redução estatisticamente significativa nos parâmetros PS e NIC do G1. Os autores não mostraram resultados do G2 aos 6 meses, somente os dados iniciais foram informados. Além disso, outros parâmetros, tais como SS e IG não apresentaram reduções significantes.

**Quadro 2 – Distribuição dos estudos primários, segundo autores, o ano de publicação, terapia medicamentosa para AR adotada, tempo de acompanhamento, parâmetros periodontais avaliados e resultados desses parâmetros.**

<b>Estudo    Ano de publicação</b>	<b>Terapia medicamentosa para AR adotada</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>	<b>Desfechos Primários: parâmetros periodontais NIC e PS</b>	<b>Desfechos Secundários: parâmetros periodontais secundários IG, IP e SS</b>
KOBAYASHI et al., 2013	G1: TCZ G2: csDMARDs	20 meses T0: Avaliação inicial 20 meses após o início do uso de TCZ pelo G1    S8: Avaliação com 8 semanas após o T0	Redução significativa na PS ( $p < 0,0001$ ) e no % de locais com PS de 4-6 mm ( $p = 0,002$ ) e redução significativa no NIC ( $p = 0,005$ ) e no % de locais com NIC de 4-6 mm ( $p = 0,0009$ ) do G1 quando comparado ao G2 no S8	Redução significativa no IG ( $p = 0,01$ ) e redução significativa no % de locais com SS ( $p = 0,003$ ). IP sem redução significativa
COAT et al., 2015	G1: RTX no início do estudo G2: pacientes já tratados com RTX antes do estudo, RTX mantido durante o estudo	6 meses    Avaliação em T0 e T6	Redução significativa nos parâmetros PS ( $p < 0,001$ ) e NIC ( $p < 0,001$ ) 6 meses após o início do tratamento com RTX no G1. Os pacientes do G2 apresentaram melhor estado periodontal (não informa quais parâmetros avaliados) do que os pacientes do grupo I no T0 (antes do tratamento com rituximabe do G1)	IP e SS sem redução significativa
KOBAYASHI et al., 2015	G1:TCZ G2: ADA, IFX e ETN	6 meses    Avaliação em T0, T3 e T6	Redução significativa na PS ( $p < 0,017$ ) de ambos os grupos (G1 e G2). Redução significativa no NIC de G1 ( $p < 0,017$ ), mas não no G2 ( $p > 0,017$ ) em 6 meses de acompanhamento (T6)	Redução significativa nos parâmetros IG e SS de ambos os grupos (G1 e G2). IP sem redução significativa
KADKHODA et al., 2016	GU: ETN	6 semanas    Avaliação em T0 e S6	Sem Redução significativa na PS ( $p > 0,05$ ) no S6 NIC (não avaliado)	Redução significativa no IG e SS ( $p < 0,05$ )

ANCUTA et al., 2021	GU: TCZ	6 meses    Avaliação em T0, T3 e T6	Redução significativa na PS ( $p < 0,05$ ) no T6. Sem redução significativa no NIC	Redução significativa nos parâmetros IG e SS ( $p < 0,05$ ) em T3 e T6 IP sem redução significativa
------------------------	---------	-------------------------------------	---	--

Legenda: Tocilizumab (TCZ) || adalimumabe (ADA) || rituximabe (RTX) || infliximabe (IFX) || etanercepte (ETN) || índice de placa (IP) || índice gengival (IG) || profundidade de sondagem (PS) || nível de inserção clínica (NIC) || sangramento à sondagem (SS) || número de dentes perdidos (NDP).

### **Risco de viés dos estudos primários**

Para a avaliação do risco de viés dos estudos primários, foram utilizados os seguintes parâmetros: 1. Geração de seleção: a sequência de alocação foi gerada adequadamente? 2. Ocultação de alocação: a alocação foi ocultada adequadamente? 3. Ocultação de participantes e prestadores de cuidados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 4. Ocultação dos avaliadores de resultados para cada desfecho principal: o conhecimento do tratamento alocado foi adequadamente prevenido durante o estudo? 5. Dados de resultados incompletos para cada desfecho principal: mais de 10% dos participantes como sorteio e com e dados de resultados incompletos foram tratados adequadamente? 6. Relatório seletivo de resultados: houve alguma sugestão de relatórios seletivos de resultados? 7. Outras fontes de viés: o estudo aparentemente estava livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em alto risco de viés?

Em se tratando de alocação de sequência aleatória, todos os estudos apresentaram um risco pouco claro de viés, uma vez que esses não forneceram informações suficientes sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento. Da mesma forma, os autores também não deixaram claro se houve ou não ocultação de alocação, portanto, foi considerado que todos os estudos apresentaram um risco pouco claro de viés para o segundo critério. Em se tratando do cegamento de participantes e profissionais, somente um estudo (KOBAYASHI et al., 2013) relatou ocultação para os profissionais que avaliaram clinicamente os parâmetros periodontais, não deixando claro se somente esses ou se todos os outros envolvidos no estudo participaram desse cegamento, sendo assim, foi considerado que houve um cegamento incompleto, ou seja, um alto risco de viés. Como essas informações não ficaram claras nos demais, foi considerado que todos os outros estudos apresentaram um risco pouco claro de viés para esse critério.

De forma semelhante, os autores não se preocuparam em deixar evidente na metodologia dos seus trabalhos se houve ou não ocultação dos avaliadores de resultados, dessa forma, todos os estudos apresentaram um risco pouco claro de viés para o quarto critério. Em relação à coleta de dados e apresentação de resultados para cada desfecho principal, foi considerado que todos os autores foram bem fiéis naquilo que se propuseram em avaliar, não havendo assim perda de dados nos desfechos, dessa forma, todos apresentaram baixo risco de viés. Mesmo com os protocolos dos estudos não disponíveis, foi observado que os estudos publicados apresentaram todos os desfechos desejados,

portanto, sendo considerados como de baixo risco de viés para o sexto critério. Ademais, todos os estudos incluídos nessa revisão, não pareciam apresentar outras fontes de viés.

**Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a ferramenta SYRCLE RoB.**

	KOBAYASHI 2015	KOBAYASHI 2013	KADKHODA 2016	COAT 2015	ANCUTA 2021	
	?	?	?	?	?	Random sequence generation (selection bias)
	?	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
	?	!	?	?	?	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes
	?	?	?	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes
	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes
	?	?	?	?	?	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	+	+	Other bias

Fonte: Imagem gerada pelo software RoB 2.

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido publicados com o intuito de comprovar a associação existente entre AR e periodontite. Recentemente, um estudo demonstrou que a prevalência de periodontite foi pelo menos 2 vezes maior em pacientes com AR, e que esses apresentavam uma condição periodontal pior do que os participantes do grupo controle, saudáveis (ERIKSSON et al., 2019). Outro estudo, publicado também em 2019, relatou que pacientes diagnosticados com periodontite apresentam uma incidência maior de AR quando comparados com pacientes sem periodontite (LOUTAN et al., 2019).

Atualmente, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e glicocorticóides são usados no início do tratamento da AR para reduzir a inflamação e a dor e para retardar o dano articular. Enquanto os csDMARDs, incluindo MTX, HCQ, LEF e SSZ, são frequentemente necessários para retardar a progressão do dano articular erosivo ao longo do tempo (GUO et al., 2018). Além desses, terapias biológicas direcionadas a citocinas (bDMARDs) também têm sido utilizadas com sucesso no controle da AR, tais como terapia anti-TNF- $\alpha$ , terapia anti-IL6 e terapia anti-linfócito B (HUANG et al., 2021).

Assim, o objetivo desta revisão foi buscar na literatura, ensaios clínicos controlados randomizados, que avaliassem o efeito do tratamento medicamentoso da AR na periodontite, tendo em vista os medicamentos utilizados e quais desses podem afetar a periodontite, causando alterações nos seus parâmetros, especificamente, na profundidade de sondagem (PS) e no nível de inserção clínica (NIC).

Nesta revisão, todos os cinco estudos selecionados tinham todos os participantes com diagnóstico de periodontite e AR de forma concomitante e nenhum dos participantes receberam tratamento periodontal no período de realização dos estudos, tais características fazem com que esta revisão seja diferente de outras, realizadas anteriormente, uma vez que os estudos selecionados por essas apresentavam tanto pacientes saudáveis como pacientes com AR e periodontite, ou ainda, não apresentavam pacientes com as duas condições de forma concomitante. Além disso, alguns estudos selecionados por tais revisões apresentavam pacientes que receberam tratamento específico para periodontite no decorrer do estudo (HAN et al., 2012; MOLON et al., 2019; ZHANG et al., 2021).

Na presente revisão, dos 5 estudos selecionados, 4 demonstraram, de forma significativa, que os agentes antirreumáticos foram benéficos para diminuir a PS (KOBAYASHI et al., 2013; COAT et al., 2015; KOBAYASHI et al., 2015; ANCUȚA et al., 2021). Somente Kadkhoda et al. (2016) apresentou redução sem significância estatística para PS. Os autores, desse estudo, sugerem que isso pode ter acontecido devido ao pouco tempo de acompanhamento dos participantes, apenas de 6 semanas, e devido a profundidade média das bolsas periodontais, no *baseline*, ser muito baixa, de apenas 2,8 mm.

Ademais, 3 dos 4 estudos que avaliaram o NIC também apresentaram redução significativa nesse parâmetro (KOBAYASHI et al., 2013; COAT et al., 2015; KOBAYASHI et al., 2015). Somente Ancuta et al. (2021) não demonstrou redução significativa no NIC. Uma possível justificativa para esse resultado, divergente dos demais, é a ausência de rigor na definição de periodontite, pois embora tenha sido relatado que a média de NIC dos participantes ficou em 3,5 mm, somente 12% dos sítios, de todos os participantes, apresentavam NIC maiores que 4 mm. Ou seja, esses pacientes não apresentavam muitos sítios com perda de inserção importante, podendo ser diagnosticados nos estágios iniciais da periodontite (PAPAPANOU et al., 2018). Além disso, quando comparado aos demais estudos em que houve uma redução significativa do NIC, nota-se que a média de NIC para definição de periodontite partiu de valores maiores, tais como 4 mm (KOBAYASHI et al., 2013) e 5mm (COAT et al., 2015).

Outros parâmetros periodontais avaliados nos estudos, tais como IG e SS também apresentaram reduções significativas, em pelo menos 4 dos 5 estudos (KOBAYASHI et al., 2013; KOBAYASHI et al., 2015; KADKHODA et al., 2016; ANCUȚA et al., 2021). O IP dos pacientes também foi avaliado em 3 estudos (KOBAYASHI et al., 2013; COAT et al., 2015; ANCUȚA et al., 2021) e foi demonstrado que não houve alteração nos valores quando comparado os resultados das sessões de acompanhamento com o *baseline*. Especificamente, o estudo de Coat et al. (2015) observou que as melhorias apresentadas nos parâmetros NIC e PS não devem estar associadas a uma melhor higiene oral dos participantes, uma vez que o IP permaneceu sem reduções significativas no decorrer do estudo, isso reforça a ideia de que a melhora nesses parâmetros periodontais pode estar, de fato, associada a terapia medicamentosa da AR. Considerando o mecanismo de ação do TCZ e RTX, os dois medicamentos utilizados nos estudos que avaliaram o IP, os resultados encontrados podem ser compreendidos e esperados uma vez que eles são essencialmente anti-inflamatórios e fornecem uma terapia direcionada às estruturas do sistema imunológico, com ação bem específica, sendo que o TCZ atua inibindo a interleucina 6 e o RTX age como depletor de células B, ou seja, nenhum dos dois tem a capacidade de causar danos contra micro-organismos (GUO et al., 2018).

Nesse contexto, a presente revisão demonstra que os medicamentos, anti-inflamatórios e imunossuppressores, utilizados no tratamento da AR, diminuíram os parâmetros periodontais que estão associados ao processo inflamatório da periodontite, como sangramento e a destruição do periodonto de sustentação demonstrada pelo aumento da PS e do NIC (MOLON et al., 2019). Tais achados podem ser compreendidos a partir do mecanismo de ação desses medicamentos, uma vez que os csDMARDs atuam induzindo uma supressão não direcionada do sistema imunológico hiperativo. O MTX, csDMARDs de primeira escolha para o tratamento da AR, por exemplo, atua inibindo a biossíntese de purinas, produção de citocinas e ativa receptores de adenosina o que justifica as suas propriedades anti-inflamatórias (FRAENKEL et al., 2021). Já os bDMARDs, fornecem uma terapia direcionada às estruturas do sistema imunológico, atuando de forma mais específica que os csDMARDs, quer seja inibindo o TNF- $\alpha$ , a IL6 ou ainda, atuando na depleção de células B (GUO et al., 2018).

De fato, o estudo de Kobayashi et al. (2013), mostrou que a terapia medicamentosa anti-IL6, especificamente o TCZ, foi mais eficiente que o tratamento com os DMARDs convencionais, para a redução de NIC e PS, em pacientes com AR e periodontite. Outros estudos corroboram com esses resultados, mostrando a eficácia do TCZ



na melhora de parâmetros periodontais. Um estudo de 2018 sobre a terapia anti-IL-6 demonstrou benefícios do TCZ, na periodontite, sem qualquer tratamento periodontal específico (JUNG et al., 2018). Ademais, outro estudo mais recente de Kobayashi et al. (2015) comparou os parâmetros periodontais de dois grupos de pacientes, um grupo tratado com TCZ e outro grupo tratado com ADA, IFX e ETN (terapias anti-TNF- $\alpha$ ) e foi evidenciada uma redução significativa no parâmetro PS de ambos os grupos, porém, a redução de NIC foi significativa somente no grupo tratado com TCZ. Indicando, assim, melhores resultados do TCZ em parâmetros periodontais quando comparado a outras terapias medicamentosas para AR.

Considerando ainda essa diferença de achados conforme o medicamento utilizado, o estudo de Coat et al. (2015) avaliou os efeitos da terapia anti-linfócito B, especificamente, o uso de RTX, em dois grupos de pacientes, um grupo tratado com RTX somente a partir do início do estudo, com histórico prévio de tratamento para AR a base de outros medicamentos, tais como como terapia anti-TNF- $\alpha$ , enquanto o segundo grupo de participantes já tinha histórico prévio de uso de RTX como forma de tratamento para AR. Ao comparar os parâmetros periodontais iniciais, NIC e PS, dos dois grupos, foi observado que os pacientes do segundo grupo, com histórico prévio de uso de RTX, apresentaram NIC e PS menores do que os pacientes do grupo 1, com diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Os autores sugerem que a persistência ou aumento da inflamação gengival observado nos indivíduos do grupo 1, antes do tratamento com RTX, pode ser devido à imunoterapia anti-TNF- $\alpha$  prévia, uma vez que a literatura tem demonstrado que pacientes tratados com terapia anti-TNF- $\alpha$  apresentam uma persistência na inflamação gengival, o que sugere que a via de bloqueio do TNF- $\alpha$  poderia levar ao desenvolvimento de outras vias capazes de compensar o mecanismo inflamatório (IL-6, IL-17/IL-23) (SLOWIKOWSKI et al., 2020). Ademais, os autores sugerem que uma melhora nos parâmetros periodontais pode ser alcançada, de forma mais eficiente, com o RTX quando comparado com a imunoterapia anti-TNF- $\alpha$ . Isto pode ser devido ao papel central desempenhado pelos linfócitos B em todos os processos inflamatórios, em contraste com a via do TNF- $\alpha$ , que pode ser compensada pela ação de outra citocina (SLOWIKOWSKI et al., 2020).

Somado a isso, o estudo de Kadkhoda et al. (2016), avaliou o efeito da terapia anti-TNF- $\alpha$ , especificamente, o uso de ETN em um grupo de participantes com AR e periodontite e mostrou que a redução de PS após o uso de ETN pelos participantes não foi estatisticamente significativa. Além disso, relatou redução significativa apenas nos

parâmetros SS e IG. Vale ressaltar que esse estudo não avaliou o NIC. Como justificativa para tais resultados os autores sugerem que o tempo de acompanhamento foi muito curto, apenas de 6 semanas e que a profundidade média das bolsas periodontais, no *baseline*, foi muito baixa, de apenas 2,8 mm. Ressaltando assim, a necessidade da realização de estudos a longo prazo, a fim de avaliar os efeitos do anti-TNF- $\alpha$  em pacientes com periodontite. Dessa forma, entende-se que os agentes antirreumáticos podem melhorar a condição periodontal de pacientes com AR e periodontite. Entretanto, essas melhorias podem ser em maior ou menor grau a depender do tipo de medicamento utilizado para o tratamento da AR.

Embora este estudo tenha sido o mais completo possível e fornecido uma descrição atualizada da área, também existem algumas limitações. Primeiro, levando em consideração a qualidade dos estudos incluídos, uma vez que os estes apresentam muitas falhas na metodologia e na forma de avaliação dos resultados. Segundo, a definição de periodontite variou muito entre os estudos selecionados, os pacientes com AR e periodontite leve em alguns estudos podem ser considerados apenas pacientes com AR e sem diagnóstico de periodontite por outros. Isso sugere que critérios de diagnóstico padronizados sejam adotados em estudos relevantes futuramente. Terceiro, levando em consideração o tamanho limitado das amostras e o curto período de acompanhamento, faz-se necessária a realização de estudos que incluam mais sujeitos e que acompanhem os pacientes por períodos prolongados. Finalmente, o número de estudos incluídos nesta revisão foi limitado e mais ensaios clínicos controlados randomizados são necessários no futuro.

## CONCLUSÃO

Nesta revisão foi constatado que os agentes antirreumáticos foram benéficos na melhoria dos parâmetros periodontais em pacientes com AR e periodontite e que os bDMARDs apresentaram melhores resultados nos parâmetros periodontais quando comparados aos csDMARDs. Estudos futuros são necessários para determinar se a terapia anti-TNF- $\alpha$  têm potencial para agravar a inflamação gengival, através da indução de outras vias de inflamação, e para comprovar se, de fato, a terapia anti-linfócito B pode ou não ser a primeira escolha, para tratamento da AR, em pacientes portadores dessas duas condições de forma concomitante.

Dessa forma, serão necessários mais ensaios clínicos controlados randomizados para esclarecer a influência e o tempo de ação ideal dos agentes antirreumáticos nas condições periodontais, especificamente, nos parâmetros PS e NIC, o que facilita garantir a segurança e eficácia a longo prazo de agentes antirreumáticos na prática clínica de pacientes

que tenham AR e periodontite de forma concomitante. Ademais, vale ressaltar que quanto maior o número de estudos que abordem essa temática, melhores serão as justificativas para comprovar, de fato, a associação existente entre essas duas condições.

## REFERÊNCIAS

1. AGNIHOTRI, R.; GAUR, S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. *Geriatrics and Gerontology International*, jan. 2014.
2. ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* American Medical Association, , 2 out. 2018.
3. ANCUȚA, C. et al. Exploring the role of interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 4, p. 1–12, 2 fev. 2021.
4. ÄYRÄVÄINEN, L. et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. [s.d.].
5. BULLOCK, J. et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice* S. Karger AG, , 1 mar. 2019a.
6. BULLOCK, J. et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice* S. Karger AG, , 1 mar. 2019b.
7. BYWALL, K. S. et al. Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: a discrete choice experiment of Swedish patients. *Arthritis Research and Therapy*, v. 22, n. 1, 1 dez. 2020.
8. CECCARELLI, F. et al. Porphyromonas gingivalis in the tongue biofilm is associated with clinical outcome in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 194, n. 2, p. 244–252, 1 nov. 2018.
9. COAT, J. et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 42, n. 9, p. 817–823, 1 set. 2015.
10. DA MOTA, L. M. H. et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*, v. 58, n. 1, 2018.

11. DE MOLON, R. S. et al. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 2 set. 2019.
12. EKE, P. I. et al. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Journal of the American Dental Association*, v. 149, n. 7, p. 576- 588.e6, 1 jul. 2018.
13. ENGSTRÖM, M. et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Translational Medicine*, v. 16, n. 1, 31 jul. 2018.
14. ERIKSSON, K. et al. Periodontal health and oral microbiota in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 5, 1 maio 2019.
15. FARINOTTI, A. B. et al. Cartilage-binding antibodies induce pain through immune complex-mediated activation of neurons. *Journal of Experimental Medicine*, v. 216, n. 8, p. 1904–1924, 1 ago. 2019.
16. FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity* Cell Press, , 21 fev. 2017.
17. FRAENKEL, L. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, v. 73, n. 7, p. 924–939, 1 jul. 2021a.
18. FRAENKEL, L. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, v. 73, n. 7, p. 924–939, 1 jul. 2021b.
19. GAN, R. W. et al. The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 56, n. 12, p. 2229–2236, 1 dez. 2017.
20. GE, C. et al. Anti-citrullinated protein antibodies cause arthritis by cross-reactivity to joint cartilage. *Journal of Clinical Investigation*, v. 2, n. 13, 6 jul. 2017.
21. GIANFRANCESCO, M. A.; CROWSON, C. S. Where There's Smoke, There's a Joint: Passive Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology* John Wiley and Sons Inc, , 1 dez. 2021.
22. GRAVES, D. T.; CORRÊA, J. D.; SILVA, T. A. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, v. 98, n. 2, p. 148–156, 1 fev. 2019.
23. GUO, Q. et al. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research* Sichuan University, , 1 dez. 2018.

24. HUANG, J. et al. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*Frontiers Media S.A., , 9 jul. 2021.
25. JEONG, Y. et al. Gut microbial composition and function are altered in patients with early rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 5, 1 maio 2019.
26. Jung et al 2018. [s.d.].
27. KADKHODA, Z. et al. Effect of TNF- $\alpha$  Blockade in Gingival Crevicular Fluid on Periodontal Condition of Patients with Rheumatoid ArthritisIran.J.Immunol. 2016.
28. KGOEBANE, K. et al. *SA Journal of Radiology*. 2018.
29. KIM, J. H. et al. Periodontal pathogens and the association between periodontitis and rheumatoid arthritis in Korean adults. *Journal of Periodontal and Implant Science*, v. 48, n. 6, p. 347–359, 2018.
30. KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*Nature Publishing Group, , 22 jun. 2017.
31. KOBAYASHI, M. et al. Periodontal Treatment Decreases Levels of Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and Citrulline in Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 84, n. 12, p. e74–e84, dez. 2013.
32. KOBAYASHI, T. et al. Assessment of Interleukin-6 Receptor Inhibition Therapy on Periodontal Condition in Patients With Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 85, n. 1, p. 57–67, jan. 2014.
33. KOBAYASHI, T. et al. Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors. *Clinical and Experimental Dental Research*, v. 1, n. 2, p. 63–73, 1 dez. 2015.
34. KOZIEL, J.; MYDEL, P.; POTEMPA, J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: An updated review topical collection on rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 16, n. 3, 2014.
35. LARRIEU, T.; LAYÉ, S. Food for mood: Relevance of nutritional omega-3 fatty acids for depression and anxiety. *Frontiers in Physiology*Frontiers Media S.A., , 6 ago. 2018.
36. MANKIA, K. et al. Prevalence of Periodontal Disease and Periodontopathic Bacteria in Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive At-Risk Adults Without Arthritis. *JAMA network open*, v. 2, n. 6, p. e195394, 5 jun. 2019.
37. MISHRA, R. et al. Analysis of curtailing prevalence estimates of periodontitis post the new classification scheme: A cross-sectional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v. 23, n. 6, p. 569–573, 1 nov. 2019.

38. MONDAL, S.; THOMPSON, P. R. Protein Arginine Deiminases (PADs): Biochemistry and Chemical Biology of Protein Citrullination. *Accounts of Chemical Research*, v. 52, n. 3, p. 818–832, 19 mar. 2019a.
39. MONDAL, S.; THOMPSON, P. R. Protein Arginine Deiminases (PADs): Biochemistry and Chemical Biology of Protein Citrullination. *Accounts of Chemical Research*, v. 52, n. 3, p. 818–832, 19 mar. 2019b.
40. OUÉDRAOGO, D. D. et al. Periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis in Sub-Saharan Africa: A case-control study. *Joint Bone Spine* Elsevier Masson SAS, , 1 jan. 2017.
41. PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, v. 89, p. S173–S182, 1 jun. 2018a.
42. PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. Anais...Blackwell Munksgaard, 1 jun. 2018b.
43. POTEPA, J.; MYDEL, P.; KOZIEL, J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* Nature Publishing Group, , 2017.
44. SAFIRI, S. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 78, n. 11, p. 1463–1471, 1 nov. 2019.
45. SATO, K. et al. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.
46. SCHMICKLER, J. et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*, v. 88, n. 4, p. 368–379, abr. 2017.
47. SIEGHART, D. et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. APR, 24 abr. 2018.
48. TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 45, p. S149–S161, 1 jun. 2018.

49. UNRIZA-PUIN, S. et al. Are obesity, ACPAs and periodontitis conditions that influence the risk of developing rheumatoid arthritis in first-degree relatives? *Clinical Rheumatology*, v. 36, n. 4, p. 799–806, 1 abr. 2017.
50. VAN DELFT, M. A. M.; HUIZINGA, T. W. J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity Academic Press*, , 1 jun. 2020.

**APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA EM CADA BASE DE DADOS**

<b>BASE DE DADOS</b>	<b>ESTRATÉGIA</b>
PUBMED	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)
EMBASE	('periodontal disease'/exp OR 'periodontal disease' OR 'periodontitis'/exp OR 'periodontitis') AND ('antirheumatic agent'/exp OR 'antirheumatic agent') AND (rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis')
MEDLINE	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)
BUSCA COCHRANE	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)
LILACS	(periodontal diseases) AND (arthritis rheumatoid)
SCOPUS	(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)



LIVIVO

(periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)

WEB OF SCIENCE

(periodontal diseases) AND (arthritis, rheumatoid)

GOOGLE ACADÊMICO

allintitle: periodontite e artrite reumatoide

OPEN THESIS

(periodontal diseases) OR (periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)

PUBMED CENTRAL

(periodontitis) AND (antirheumatic agents)) AND (arthritis, rheumatoid)

## ANEXO A – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS (PROSPERO)



### Citation

Milena Oliveira Mota Mendonca, Iracema Matos de Melo, João Pedro Lima de Alencar. The Effect of Drug Treatment of Rheumatoid Arthritis on Periodontitis: A Systematic Review. PROSPERO 2023 CRD42023481573 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42023481573](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023481573)

### Review question

Do the medications used to treat rheumatoid arthritis alter patients' periodontal parameters?

### Searches

The following electronic databases will be searched: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), PubMed, Excerpta Medica dataBase (EMBASE), Scopus, LIVIVO, Cochrane, Web of Science and in gray literature Google Scholar , PubMed central and open thesis. The research should be carried out in December 2023.

### Search strategy

<https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28periodontal+diseases%29+OR+%28periodontitis%29+AND+%28anti+rheumatic+agents%29%29+AND+%28arthritis%2C+rheumatoid%29>

### Types of study to be included

Randomized controlled clinical trials

#### Condition or domain being studied

Periodontitis is characterized as an inflammatory oral disease, mediated by the host and associated with microorganisms present in the dental biofilm, which are capable of causing irreversible damage to the tissues that surround and support the teeth, while rheumatoid arthritis (RA) is defined as a chronic inflammatory disease of unknown etiology and characterized by irreversible joint destruction.

#### Participants/population

Patients who present with rheumatoid arthritis and periodontitis concomitantly

#### Intervention(s), exposure(s)

Periodontal parameters, probing depth, clinical attachment level and bleeding on probing, of patients who will receive drug treatment for RA in the follow-up period

#### Comparator(s)/control

Periodontal parameters, probing depth, clinical attachment level and bleeding on probing, of patients who will receive drug treatment for RA at baseline (Start of study)

#### Context

Inclusion criteria:

#### Randomized controlled clinical trials

Studies in which all participants had air and periodontitis concomitantly;

Studies that presented a clear clinical definition of periodontitis, assessed by the parameters of probing depth, clinical attachment level or radiographic bone loss;

Studies in which patients with periodontitis and RA received drug treatment for air;

Studies published in any language.

#### Exclusion criteria:

Studies that are not randomized controlled clinical trials;

Studies in which participants presented only one of the conditions, periodontitis or RA, in isolation;

Studies that did not present a clear definition for periodontitis, according to the parameters of probing depth, clinical attachment level or radiographic bone loss;

Studies in which participants suffered from other systemic conditions capable of affecting their periodontal condition;

Studies in which participants received periodontal therapy in the last 6 months.

#### Main outcome(s)

To evaluate the effects of drug treatment for RA on probing depth and clinical insertion level. Probing depth and/or clinical attachment level will be the periodontal parameters that must be evaluated at the beginning of the study, before patients receive drug treatment for arthritis and must be measured again in periods of patient reassessment, in order to have a comparison of these measures, seeking to demonstrate whether or not there was an improvement in the periodontal condition of these patients after the establishment of a drug therapy protocol for Rheumatoid Arthritis.

#### Additional outcome(s)

none

#### Data extraction (selection and coding)

The study selection process will be carried out by two independent authors. Upon completion of the search in the databases, the articles will be exported to the Rayyan tool, in the following order of databases: PubMed, Embase, MEDLINE, LILACS, Scopus, Web of Science and Livivo. Whereas gray literature results from Google Scholar and PubMed Central will be downloaded manually. Duplicates will then be

removed. After eliminating these, the actual selection of studies will be made, which will take place in two stages. The first stage will be carried out by screening the title and summary of studies according to the eligibility criteria. The second selection stage will be carried out through analysis of the full text of studies previously selected as eligible in the first stage. After screening, full texts will be analyzed to identify those eligible for the study. In the two stages of selection of eligible studies, the evaluation analysis will occur with two researchers independently. Disagreements between them will be resolved through discussion between them and a decision by a third examiner. Then, the information from the primary studies included in the systematic review will be extracted and stored in a table, prepared by the researchers themselves, to collect data from the studies, with the aim of extracting, organizing and summarizing the information. The following data will be collected in this table: year of publication, authors, country of study, number of participants, type of study, condition of participants for rheumatoid arthritis and periodontitis, intervention and control groups, drug therapy used for rheumatoid arthritis, time monitoring and primary outcome(s) (demonstration of the effects of RA drug treatment on probing depth and clinical attachment level, through a comparison between the initial parameters and the evaluation period).

#### Risk of bias (quality) assessment

The version of the Cochrane Collaboration will be used to assess risk of bias. The reviewers, in pairs and independently, will be assign risk of bias for each clinical trials, according to the following criteria:

Sequence generation: was the allocation sequence adequately generated?

Allocation concealment: was allocation adequately concealed?

Blinding of participants and care providers for each main outcome: was knowledge of the allocated treatment adequately prevented during the trial?

Blinding of outcome assessors for each main outcome: was knowledge of the allocated treatment adequately prevented during the trial?

Incomplete outcome data for each main outcome: did more than 10% of participants with draw and were incomplete outcome data adequately addressed?

Selective outcome reporting: was there any suggestion of selective outcome reporting?

Other sources of bias: was the trial apparently free of other problems that could put it at high risk of bias?

Strategy for data synthesis

Analyses will be carried out in order to identify which medications used in the treatment of rheumatoid arthritis affect periodontitis, analyzing more specifically their effects on the parameters probing depth and clinical attachment level. The findings will be described in tables with comparisons between initial data, periodontal parameters before the start of drug treatment for arthritis, with those obtained at the end of the study, periodontal parameters after drug therapy for rheumatoid arthritis.

Analysis of subgroups or subsets

No subgroup analysis will be performed

Contact details for further information Milena Oliveira Mota Mendonca  
[oliveiramilena6@gmail.com](mailto:oliveiramilena6@gmail.com)

Organisational affiliation of the review Universidade Federal do Ceará  
<https://www.ufc.br/>

Review team members and their organisational affiliations

Mrs Milena Oliveira Mota Mendonca. Universidade Federal do Ceará, campus de Sobral Dr Iracema Matos de Melo. Universidade Federal do Ceará

Mrs João Pedro Lima de Alencar. Universidade Federal do Ceará

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

26 December 2023

Anticipated completion date

18 March 2024

Funding sources/sponsors

no financing

Conflicts of interest Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

26 December 2023

Date of first submission

15 December 2023

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage

Started

Completed

Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

#### Versions

[26 December 2023](#)

[26 December 2023](#)