



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

**PERIODONTITE E O AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE
REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

JOÃO ARRUDA CAJAZEIRA NETO

SOBRAL

2025

JOÃO ARRUDA CAJAZEIRA NETO

PERIODONTITE E O AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE
REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

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: Dra. Mirna Marques Bezerra

Co-orientadora: Kátia Linhares Lima Costa

SOBRAL

2025

JOÃO ARRUDA CAJAZEIRA NETO

PERIODONTITE E O AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE
REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

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 06/05/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral

Prof. Dr. Fátima Regina Nunes de Sousa (Avaliador)
Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva (Avaliador)
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. Iracema Matos de Melo (Avaliador)
Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral

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)

C1p	<p>CAJAZEIRA NETO, JOÃO ARRUDA. PERIODONTITE E O AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE / JOÃO ARRUDA CAJAZEIRA NETO. – 2025. 73 f. : il. color. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2025. Orientação: Profa. Dra. MIRNA MARQUES BEZERRA. Coorientação: Profa. Dra. KATIA LINHARES LIMA COSTA. 1. Artrite reumatoide. 2. Periodontite. 3. Doenças cardiovasculares. I. Título. CDD 610</p>
-----	---

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que pode causar danos irreversíveis nas articulações e está associada a comorbidades, sendo a doença cardiovascular (DCV) a principal causa de mortalidade nesses pacientes. A periodontite (PE), uma inflamação crônica dos tecidos de suporte dos dentes, pode influenciar os níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios e representar um risco para DCV e AR. Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de revisão sistemática e metanálise, se a PE aumenta o risco de DCV em pacientes com AR [PROSPERO (CRD42024552063)]. Foram utilizadas as bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS via BVS, SCIELO, LIVIVO. Para literatura cinzenta foi utilizada a ProQuest Dissertation and Theses Global (PQDT Global). Também foi utilizado o Google Acadêmico. Foram identificados 1.732 estudos, dos quais 6 estudos completos, sendo 3 incluídos na análise final. O primeiro estudo demonstrou maior risco de doença cardíaca isquêmica em pacientes com AR e PE, influenciado pela idade e duração da AR. O segundo destacou a associação entre anticorpos Anti-Aa (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype b*) e Anti-LtxA (*Aa leukotoxin A*) e aterosclerose na AR. O terceiro identificou amplificação de biomarcadores relacionados à DCV em pacientes com AR e PE. Os resultados indicaram ausência de associação significativa entre PE e aumento do risco para DCV na AR. A limitação no número de estudos elegíveis com critérios metodológicos compatíveis com a pergunta PECO restringe a força das conclusões, mas reforça a necessidade de investigações longitudinais, bem delineadas e com maior padronização, a fim de esclarecer essa possível interrelação clínica.

Palavras-chave: artrite reumatoide; periodontite; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that can cause irreversible joint damage and is associated with several comorbidities, with cardiovascular disease (CVD) being the leading cause of mortality in these patients. Periodontitis (PD), a chronic inflammation of the tooth-supporting tissues, may influence systemic levels of inflammatory markers and pose a potential risk for both CVD and RA. This study aimed to evaluate, through a systematic review and meta-analysis, whether PD increases the risk of CVD in patients with RA [PROSPERO (CRD42024552063)]. The following databases were searched: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS via BVS, SCIELO, and LIVIVO. For grey literature, ProQuest Dissertation and Theses Global (PQDT Global) was used. Google Scholar was also consulted. A total of 1,732 studies were identified, of which 6 full-text articles were assessed, and 3 were included in the final analysis. The first study showed a higher risk of ischemic heart disease in patients with both RA and PD, influenced by age and RA duration. The second study highlighted an association between Anti-Aa (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotype b) and Anti-LtxA (*Aa leukotoxin A*) antibodies and atherosclerosis in RA. The third study identified an amplification of CVD-related biomarkers in patients with both RA and PD. The results indicated no significant association between PD and increased risk of CVD in RA patients. The limited number of eligible studies with methodological criteria compatible with the PECO question restricts the strength of the conclusions but underscores the need for well-designed, longitudinal studies with greater standardization to clarify this potential clinical interrelationship.

Keywords: rheumatoid arthritis; periodontitis; cardiovascular diseases.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder força, sabedoria e saúde para concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica e pessoal.

À minha esposa, Joyce, pelo amor, pela paciência e pelo apoio incondicional em todos os momentos. Sua presença foi meu alicerce e inspiração ao longo desta jornada.

Aos meus filhos, Júlia e Joaquim, que são minha maior fonte de motivação. A Joaquim, cuja chegada, durante o período do mestrado, trouxe ainda mais luz e alegria à nossa família.

Aos meus pais, Edmilson e Salete, que são minhas maiores referências de caráter e dedicação. Meu pai, que sempre trabalhou com esforço incansável, muitas vezes passando dias longe de casa para garantir o melhor para nossa família, me ensinou, com o exemplo, o valor da honestidade, da retidão e do trabalho digno. Minha mãe, com sua força e sabedoria, soube conduzir nossa casa com amor, organização e firmeza, sendo meu maior exemplo de integridade e cuidado nos períodos em que meu pai estava ausente. Obrigado por tudo que me ensinaram e por serem a base da pessoa e do profissional que me tornei. Sempre acreditaram em mim e me incentivaram a buscar meus sonhos.

Ao meu irmão, João Paulo, cuja trajetória acadêmica sempre foi fonte de inspiração para mim. Desde a graduação até o mestrado e o doutorado, todos cursados na Universidade Federal do Ceará, ele trilhou um caminho de dedicação e excelência. Hoje, como professor universitário, é uma referência que me motivou a também buscar meu espaço no ambiente acadêmico, mostrando que o conhecimento, quando cultivado com esforço e persistência, pode transformar vidas.

À minha orientadora, Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner, por sua dedicação, inteligência e por ser um exemplo de competência e excelência. Sua orientação ultrapassou os limites da pesquisa e da ciência, alcançando também aspectos da vida que levarei para sempre. Cada conversa, cada correção e cada conselho foram verdadeiras lições de responsabilidade, ética e busca constante pela qualidade. Sua firmeza ao exigir o melhor e, acima de tudo, sua capacidade de superar desafios que a vida lhe impôs com coragem e determinação, são

inspirações que carrego com profundo respeito e gratidão. Obrigado por acreditar em mim, por me acolher com tanto cuidado e por mostrar que a paixão pelo ensino e pela pesquisa tem o poder de inspirar e ressignificar trajetórias.

Aos meus sogros, Marcos e Zeliza, por todo o apoio prestado ao longo dessa jornada. A ajuda constante nas tarefas do dia a dia e a disponibilidade generosa em tantos momentos foram fundamentais para que eu conseguisse me dedicar plenamente a esta etapa. Sou profundamente grato pela presença atenciosa e acolhedora de vocês.

À Universidade Federal do Ceará (UFC), minha casa acadêmica, onde iniciei minha formação na graduação e, após 17 anos, retornei para realizar o sonho do mestrado. Sou imensamente grato por todo o aprendizado e pelas oportunidades que esta instituição me proporcionou.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, registro aqui o meu mais sincero agradecimento.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos, adaptado do PRISMA.....	37
Figura 2 – Metanálise do índice da doença cardíaca em pacientes com AR.....	45
Figura 3 – Metanálise da frequência de CCP (Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies).....	47
Figura 4 – Metanálise da duração da doença.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PECOS para elaboração da pergunta da revisão sistemática.....	30
Tabela 2- Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo a escala de Newcastle Ottawa: estudos de coorte.....	44
Tabela 3- Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo a escala de Newcastle Ottawa: estudos de caso-controle.....	44

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.....39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AR	Artrite Reumatoide
PE	Periodontite
DCV	Doenças Cardiovasculares
DCI	Doença Cardíaca Isqu�mica
RCV	Risco Cardiovascular
CRP	Proteína C-reativa (<i>C-Reactive Protein</i>)
ESR	Velocidade de Hemossedimentação (<i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
ACPA	Anticorpos Contra Proteínas Citrulinadas (<i>Anti-Citrullinated Protein Antibodies</i>)
Anti-CCP	Anticorpos Contra Peptídeos Citrulinados Cíclicos (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies)
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
PAD	Peptidilarginina Deiminase
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
TNF-�	Fator de Necrose Tumoral alfa
LEP	Leptina
IMT	Espessura íntima-média da Artéria carótida (<i>Intima-Media Thickness</i>)
CAC	Calcificação Arterial Coronária (<i>Coronary</i>

	<i>Artery Calcification)</i>
RF	Fator Reumatoide (Rheumatoid Factor)
PPD	Profundidade de Sondagem (<i>Probing Pocket Depth</i>)
BOP	Sangramento à Sondagem (<i>Bleeding on Probing</i>)
MBL	Perda Óssea Marginal (<i>Marginal Bone Loss</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
GRADE	Sistema de Classificação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
DNT	Doenças Não Transmissíveis
PECOS	População, Exposição, Comparação, Desfecho e Tipo de Estudo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	JUSTIFICATIVA.....	17
3	OBJETIVOS.....	18
3.1	Objetivo Geral.....	18
3.2	Objetivos Específicos.....	18
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
4.1	Artrite reumatoide.....	19
4.2	Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide.....	20
4.3	Doença cardiovascular.....	21
4.4	Periodontite.....	21
4.5	Relação entre AR, DCR e PE.....	24
5	CAPÍTULO ÚNICO.....	26
5.1	ARTIGO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	58
	APÊNDICE A.....	64
	ANEXO A.....	67

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune, levando à destruição progressiva das estruturas articulares e podendo cursar com manifestações extra-articulares (Aletaha *et al.*, 2010). Dentre essas, o aumento do risco de Doenças Cardiovasculares (DCV) é a principal causa de mortalidade nesses pacientes (Panezai *et al.*, 2022). Esse aumento é atribuído à combinação de fatores de risco tradicionais (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia e obesidade) e aos fatores de risco específicos da AR, como positividade do fator reumatoide (RF) e atividade de doença (Salah *et al.*, 2023).

A inflamação exerce um papel fundamental na origem e evolução das DCV. De fato, doenças autoimunes assim como infecções microbianas podem desencadear dano e disfunção endotelial. Esse processo, por sua vez, promove uma resposta inflamatória vascular de baixo grau, levando à progressão da aterosclerose (Henein *et al.*, 2022). Assim, a via patogênica mais comum que leva à DCV é a aterosclerose. Fatores de risco como tabagismo, diabetes, HAS e obesidade são transduzidos em eventos ateroscleróticos por meio de interações complexas entre moléculas de adesão endotelial e células inflamatórias (macrófagos e linfócitos T) (Linton *et al.*, 2019).

Além da AR, outras condições inflamatórias são associadas ao risco cardiovascular aumentado. Dentre essas condições destaca-se a periodontite (PE) (Bourgeois *et al.*, 2019). De acordo com a última Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares da Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia, a PE é definida como: “*doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental*” (Steffens; Marcantonio, 2018).

Dados da literatura apoiam a hipótese de que a infecção localizada persistente na PE pode influenciar níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios, representando um risco para AR e DCV (Soory, 2010). Um mecanismo sugerido na literatura de atividade comum na patogênese dessas doenças pode fornecer novos paradigmas de direcionamento terapêutico que seja benéfico para todos os pacientes. Desse modo, considerando mecanismos patogênicos comuns entre a PE,

AR e aterosclerose, e o potencial para direcionamento terapêutico, o controle eficaz da inflamação periodontal pode contribuir para a redução do risco cardiovascular em pacientes com AR.

2 JUSTIFICATIVA

A artrite reumatoide (AR) é a artropatia inflamatória crônica mais comum na prática clínica com uma prevalência em torno de 0,5 a 1% da população (Van der Woude; Van der Helm-Van, 2018; Salah *et al.*, 2023).

Além da doença articular, a AR é associada a uma série de comorbidades, sendo a doença cardiovascular (DCV) a principal causa de mortalidade nesses pacientes (Hollan *et al.*, 2013; Gualtierotti *et al.*, 2017). De fato, o risco de mortalidade por causas cardiovasculares (doença isquêmica coronariana e acidentes vasculares cerebrais) é 50% superior em pacientes com AR, quando comparados com a população em geral (Gualtierotti *et al.*, 2017).

A periodontite (PE) é uma das doenças mais comuns em humanos (afeta 10-15% de todos os adultos e um terço de todos os adultos após a quinta década) (Abou-rya *et al.*, 2008; Soory, 2010). A associação entre doenças periodontais e cardiovasculares tem sido bem caracterizada, mas a correlação causal ainda não foi estabelecida.

A associação entre AR e PE tem sido objeto de inúmeras investigações impulsionadas por suas características patológicas comuns (Bourgeois *et al.*, 2019). No entanto, a literatura ainda carece de estudos que evidenciem se a PE aumenta o risco de DCV em pacientes com AR.

Desta forma, considerando que: (1) AR está consistentemente associada a um risco aumentado de DCV; (2) pacientes com AR podem se beneficiar de uma triagem mais criteriosa para fatores de RCV e estratégias de prevenção de DCV mais específicas; (3) que estudos anteriores demonstraram uma ligação entre PE e DCV, além de uma associação entre AR e PE; (4) que PE, DCV e AR são problemas de saúde que impactam a assistência em todo o mundo, este estudo buscou, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, trazer a melhor evidência disponível acerca da possível interrelação entre essas três condições, contribuindo para a elaboração de políticas públicas que possam reduzir os agravos decorrentes da PE em pacientes com AR.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar se a periodontite (PE) aumenta o risco de doença cardiovascular (DCV) em pacientes com artrite reumatoide (AR).

3.2 Objetivos Específicos

1. Buscar estudos que versem sobre o RCV em pacientes com PE e AR;
2. Identificar nesses estudos a possível relação entre a PE e RCV em pacientes com AR;
3. Analisar nesses estudos se a PE aumenta os biomarcadores de RCV na AR;
4. Investigar nesses estudos se o maior RCV está associado a um maior comprometimento periodontal.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Artrite reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações. O processo inicia-se com a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial. Observa-se um infiltrado linfocítico nas regiões perivasculars e proliferação de células, com consequente angiogênese, hiperplasia sinovial e formação de *pannus* que levam à destruição articular (Dos Santos, 2019), cartilágnea e óssea durante a progressão da AR, bem como dor e deformidade nas articulações, diminuição da mobilidade, rigidez matinal por pelo menos uma hora, fadiga e perda de peso (Abou-Raya *et al.*, 2008; Govindaraj; Emmadi; Prabhakaran, 2011; Ramos *et al.*, 2013; Dos Santos, 2019).

A AR é uma enfermidade complexa que engloba aspectos genéticos, autoimunes, infecciosos, de gênero, tabagistas e ambientais (Renvert *et al.*, 2020). Além de afetar as articulações, a AR pode impactar outras áreas do corpo como a pele, olhos, pulmões, vasos sanguíneos e o coração. Essa abordagem sistêmica faz da AR um fator de risco adicional para doenças cardiovasculares. Pesquisas epidemiológicas indicam que o tecido sinovial ativado na AR libera citocinas pró-inflamatórias, como TNF α e IL-6, que resultam diretamente na inflamação sistêmica, em um estado pro-inflamatório e no aumento do risco de doenças cardiovasculares (Villoria *et al.*, 2024).

A incidência da AR aumenta com a idade e o maior pico é entre os 30 e 50 anos. O sexo feminino é o mais acometido pela doença, cerca de duas a três vezes, se não forem tratadas, 20 a 30% das pessoas com AR ficam permanentemente incapazes de realizar suas atividades após três anos do diagnóstico (Dos Santos, 2019).

A prevalência mundial estimada da AR varia entre 0,5 e 1% (Crisigiovanni *et al.*, 2023; Salah *et al.*, 2023), com um risco de mortalidade de 1,5 a 1,6 maior que a população em geral (Olsen; Singhrao; Potempa, 2018). No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico, verificando uma prevalência de AR em adultos de 0,2 a 1% nas macrorregiões brasileiras. Esse

achado foi confirmado por outro estudo realizado em Montes Claros (Minas Gerais) que observou uma prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença (Dos Santos, 2019).

Assim, a AR representa um relevante problema de saúde pública, exigindo diagnóstico precoce, manejo multidisciplinar e atenção contínua às suas complicações, especialmente as cardiovasculares. A compreensão da fisiopatologia da AR e de suas comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, é fundamental para orientar estratégias terapêuticas mais eficazes, reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

4.2 Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide

Além da doença articular, a AR é associada a uma série de comorbidades, sendo a doença cardiovascular (DCV) a principal causa de mortalidade nesses pacientes (Gualtierotti *et al.*, 2017). De fato, pacientes com AR experimentam eventos cardiovasculares mais cedo e tem menor expectativa de vida do que pacientes sem AR (Peters *et al.*, 2010). Evidências sugerem que a aterosclerose tem etiopatogenia inflamatória e isso tem levado muitos pesquisadores a relacionar condições inflamatórias, como a AR, ao aumento do RCV (Peters *et al.*, 2010). Ainda, estudos mostram maior risco de infarto do miocárdio silencioso, angina sem sintomas e morte súbita na AR (Chung *et al.*, 2005). Acredita-se que a doença coronariana se comporta de maneira diferente em pacientes com AR e que o risco não pode ser explicado somente pelos fatores de risco tradicionais para DCV (Del Rincón *et al.*, 2001).

Vários investigadores relataram um excesso de morbi-mortalidade cardiovascular entre pacientes com AR (Salah *et al.*, 2023). O aumento geral do risco de DCV na AR foi atribuído menos aos fatores de risco tradicionais (HAS, tabagismo, dislipidemia e obesidade) de DCV e mais à autoimunidade subjacente e à carga inflamatória (Panzai *et al.*, 2022). Há uma grande evidência de que AR e DCV compartilham a patogênese no que diz respeito à inflamação e ao mecanismo autoimune (Salah *et al.*, 2023).

4.3 Doença cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior carga global de Doenças Não-Transmissíveis (DNT), sendo responsáveis por 17,9 milhões de óbitos (um terço da mortalidade total) e 45% da mortalidade causada por DNT. Na Europa, a DCV é a causa de 3,9 milhões de óbitos (45% do total) e, mesmo com a redução das taxas de mortalidade por DCV, o número total de óbitos aumentou nos últimos 25 anos, em decorrência do envelhecimento da população. A doença cardíaca isquêmica, o acidente vascular cerebral, a HAS (que resulta em insuficiência cardíaca), a doença cardíaca reumática, a cardiomiopatia e a fibrilação auricular são as principais causas de óbitos associados às DCV (Sanz *et al.*, 2020).

As DCV são a causa número um de morbidade e mortalidade não apenas no mundo desenvolvido, mas, atualmente, também nos países em desenvolvimento (Abou-Raya *et al.*, 2008), sendo responsável por mais de 75% dos casos em países de baixa e média renda (Panezai *et al.*, 2022). As DCV são comuns em idosos e continuam sendo a principal causa de morte e incapacidade nesse grupo (Olsen; Singhrao; Potempa, 2018). Na década de 80, 26,57% dos óbitos registrados no Brasil foram por alguma causa relativa a doenças do aparelho circulatório.

A inflamação crônica está associada a muitas condições e doenças humanas, incluindo alergia, aterosclerose, câncer, artrite, doenças periodontais e doenças autoimunes. Estudos mostram uma correlação entre inflamação crônica e aterosclerose, pois um estado pró-inflamatório incita o colesterol de baixa densidade (LDL-C) a formar placas nas paredes das artérias. A ligação entre PE, AR e doença arterial coronariana é evidente por esta relação (Govindaraj; Emmadi; Prabhakaran, 2011).

Além da AR, outras condições inflamatórias sistêmicas também podem representar fator de risco para DCV. Nesse cenário, dados da literatura sugerem uma associação entre PE e DCV, com evidências crescentes de que a PE pode ter efeitos cardiovasculares negativos, embora uma relação causal ainda não tenha sido elucidada (Sangalli *et al.*, 2024).

4.4 Periodontite

De acordo com a última Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares da Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia, a

periodontite (PE) é definida como “doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental” (Steffens; Marcantonio, 2018).

A maioria das lesões nos tecidos de suporte (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar) dos dentes é um processo multimediado. Assim, a transformação da saúde periodontal em periodontite ocorre como resultado de uma combinação de fatores, incluindo acúmulo de biofilme dental, disbiose microbiana e resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro. Esse processo envolve a substituição de uma comunidade microbiana estável, predominantemente aeróbias Gram-positivas, por uma comunidade bacteriana patogênica, formada por microrganismos Gram-negativos, microaerófilos e anaeróbios (De Molon *et al.*, 2019). Portanto, a microbiota subgengival torna-se gram-negativa, abrigando bactérias como *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Seimonas noxia*, *Campylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, entre outras (Carrizales-Sepúlveda *et al.*, 2018).

Embora a PE geralmente seja causada por essas bactérias, as evidências sugerem que a deterioração do tecido periodontal é influenciada pela resposta imunológica do indivíduo hospedeiro. Sua origem é complexa, incluindo fatores microbianos e não microbianos (Arbildo-Vega *et al.*, 2024). Mesmo não sendo uma doença autoimune *per se*, a infecção por *P. gingivalis*, tem o potencial de induzir respostas autoimunes nos tecidos orais (Olsen; Singhrao; Potempa, 2018), através da irritação das células epiteliais, potencializando a ação das citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), prostaglandina E2 (PGE2), além de células inflamatórias como macrófagos, células B e células T (Pavanelli *et al.*, 2024), que agem na defesa do hospedeiro (homem).

A PE tem sido cada vez mais reconhecida estudada por sua conexão com várias doenças sistêmicas (Martínez-García; Hernández-Lemus, 2024). Ainda, a PE é vista como um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e ao seu significativo impacto socioeconômico, pois afeta a qualidade de vida e a saúde global dos indivíduos. De fato, a alta incidência de PE grave aumenta o peso total das doenças crônicas não contagiosas (Carvajal *et al.*, 2024).

A PE, principal causa de perda de dentes em humanos, é uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns globalmente. O desfecho da PE é a perda ou extração de dentes que já não atendem às necessidades funcionais, gerando um impacto considerável na qualidade de vida ligada à saúde bucal. As doenças dentárias têm um impacto econômico excepcionalmente alto, com custos de tratamento estimados em 416 bilhões de dólares americanos anualmente em todo o mundo. Mais de 70% desses gastos são direcionados para o tratamento da PE (Peres *et al.*, 2019).

A PE é uma doença não transmissível que apresenta uma prevalência elevada de 45% a 50%, sendo a forma mais grave responsável por 11,2% da população global, posicionando-se como a sexta enfermidade humana mais frequente. A PE afeta 10-15% de todos os adultos e um terço de todos os adultos após a quinta década) (Abou-Raya *et al.*, 2008; Soory, 2010). Segundo os dados gerados pelo mais recente levantamento epidemiológico do SBBrazil (2010), a prevalência nacional da PE leve/moderada foi de 15,3%, sendo maior verificada na capital do Amapá (34,9%) e mostrando menor prevalência em Maceió (5,7%). Para a periodontite grave, estimou-se uma prevalência de 5,8%, sendo Belém a capital com menor observação (0,9%) e Manaus a mais prevalente (15,5%) (Da Silva *et al.*, 2020).

Alguns estudos epidemiológicos relataram uma alta prevalência de PE em pacientes com AR, variando de 51% a até 94%, em variados graus de gravidade. A PE tem sido objeto de muitos estudos por muitos anos dentro da comunidade científica que visam identificar as ligações que podem existir entre doenças sistêmicas, como AR e DCV. Alguns autores têm demonstrado a associação entre a AR e PE devido à presença de bactérias Gram-negativas anaeróbias as quais são frequentemente detectadas na PE e nos sítios de inflamação na AR, exacerbando localmente e diretamente a inflamação nas articulações afetadas e endocárdio (Ramos *et al.*, 2013). A *P. gingivalis*, em particular, é capaz de invadir os condrócitos humanos isolados de articulações do joelho, interferindo no ciclo celular e induzindo a apoptose dessas células. Outro fator seria que a *P. gingivalis* expressa o peptídeo arginina deiminase (PAD), que converte a arginina em citrulina, pelo processo de citrulinização. Este processo que é comum a algumas proteínas humanas, está associado à fisiopatologia da RA, que apresenta uma baixa imunotolerância as proteínas

citrulinadas no líquido sinovial, desencadeando o desenvolvimento de imunoglobulinas contra essas proteínas presentes nas articulações e tendões (Ramos *et al.*, 2013).

No entanto, devido à complexidade dessas associações periodontais-sistêmicas e relatórios científicos conflitantes, a maioria das associações permanece especulativa (Bourgeois *et al.*, 2019), o que estimula a pesquisa para esclarecer essas especulações.

4.5. Relação entre AR, DCR e PE

A etiopatogenia da AR ainda não é completamente compreendida, porém estudos apontam que há um papel importante de fatores ambientais e genéticos envolvidos (Van Der Woude; Van Der Helm-Van, 2018; Dos Santos, 2019). Em um estudo epidemiológico desenvolvido na Suécia foi observado que a chance de um indivíduo desenvolver AR é maior em parentes de primeiro grau do que em parentes de segundo grau de pessoas afetadas (Dos Santos, 2019). Somando-se a isso, as maiores taxas de concordância em gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos sugerem que os fatores genéticos estejam envolvidos. Além da questão genética, o caráter ambiental, em termo de exposição do indivíduo têm sido tem sido relacionado na susceptibilidade à AR. Dentre eles, o tabagismo é o principal fator associado no risco da doença, sendo responsável por aproximadamente um em cada seis novos casos de AR. Citando outros fatores que podem estar relacionados com o desenvolvimento da AR, destacam-se o etilismo e as infecções diretamente relacionadas ao desenvolvimento da PE (Dos Santos, 2019).

Neste sentido, em um relatório sobre o trabalho publicado na revista Science Translational Medicine, os pesquisadores relataram que o denominador comum que identificaram na PE e em muitas pessoas com AR é o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa). Uma infecção com esta bactéria parece induzir a produção de proteínas citrulinadas, suspeitas de ativar o sistema imunológico e conduzir aos eventos que desenvolvem a AR (Konig *et al.*, 2016). Entre as diferentes bactérias associadas à PE, a equipe de pesquisa descobriu que o Aa era o único agente patogênico capaz de induzir hipercitrulinação em neutrófilos, células que possuem as enzimas *peptidylarginine deiminase* (PAD), necessárias para a citrulinação e consideradas como a principal fonte de hipercitrulinação na AR (Konig *et al.*, 2016).

A Associação Americana de Cardiologia reconhece que a PE está independentemente associada à doença vascular arteriosclerótica (Olsen; Singhrao; Potempa, 2018). A PE demonstra clara associação com a aterosclerose subclínica, pois todos os artigos analisados, independentemente do desenho de estudo, mostraram associação estatisticamente significativa, mesmo após ajuste por fatores de confundimento (Ramos *et al.*, 2013).

A AR está associada a uma ampla gama de patologias cardiovasculares. Portanto, há uma enorme necessidade de incorporar a prevenção cardiovascular, estratégias de detecção e tratamento no cuidado de pacientes com AR de forma semelhante ao que aconteceu no tratamento da diabetes, com o objetivo de prolongar a vida dos pacientes. Para proporcionar uma ótima estratégia de tratamento, é importante melhorar os insights sobre a patogênese da DCV em pacientes com AR. Ainda, considerando que um crescente corpo de literatura sugere uma associação entre PE e DCV, a presença de patógenos periodontais parece modular a resposta imune na AR. Assim, uma melhor compreensão dos efeitos sistêmicos da PE poderá contribuir para orientar práticas de saúde bucal em pacientes com AR, inserindo a PE dentre os fatores clássicos para RCV, a semelhança da HAS, diabetes, resistência à insulina, dentre outros.

Esses achados reforçam mecanismos comuns entre AR e PE, e estudos que permitam a identificação dessas vias poderá contribuir para o avanço na compreensão da etiopatogenia da AR, podendo abrir novas perspectivas para estratégias preventivas e terapêuticas integradas.

5. CAPÍTULO ÚNICO

A presente dissertação de Mestrado está baseada no Artigo 43 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará que regulamenta o formato alternativo para dissertação de Mestrado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato.

PERIODONTITE E O AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

5.1 ARTIGO

PERIODONTITE E O AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que pode causar danos irreversíveis nas articulações e está associada a comorbidades, sendo a doença cardiovascular (DCV) a principal causa de mortalidade nesses pacientes. A periodontite (PE), uma inflamação crônica dos tecidos de suporte dos dentes, pode influenciar os níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios e representar um risco para DCV e AR. Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de revisão sistemática e metanálise, se a PE aumenta o risco de DCV em pacientes com AR [PROSPERO (CRD42024552063)]. Foram utilizadas as bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS via BVS, SCIELO, LIVIVO. Para literatura cinzenta foi utilizada a ProQuest Dissertation and Theses Global (PQDT Global). Também foi utilizado o Google Acadêmico. Foram identificados 1.732 estudos, dos quais 6 estudos completos, sendo 3 incluídos na análise final. O primeiro estudo demonstrou maior risco de doença cardíaca isquêmica em pacientes com AR e PE, influenciado pela idade e duração da AR. O segundo destacou a associação entre anticorpos Anti-Aa (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype b*) e Anti-LtxA (*Aa leukotoxin A*) e aterosclerose na AR. O terceiro identificou amplificação de biomarcadores relacionados à DCV em pacientes com AR e PE. Os resultados indicaram ausência de associação significativa entre PE e aumento do risco para DCV na AR. Este estudo sugere fortemente aumento do risco de DVC em pacientes com PE e AR, mas é necessário avolumar dados estatísticos para meta-analisar no futuro essa associação. A limitação no número de estudos elegíveis com critérios metodológicos compatíveis com a pergunta PECO restringe a força das conclusões, mas reforça a necessidade de investigações longitudinais, bem delineadas e com maior padronização, a fim de esclarecer essa possível interrelação clínica.

Palavras-chave: artrite reumatoide, periodontite, doenças cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune, levando à destruição progressiva das estruturas articulares e podendo cursar com manifestações extra-articulares (Aletaha *et al.*, 2010). Dentre essas, o aumento do risco de Doenças Cardiovasculares (DCV) é a principal causa de mortalidade nesses pacientes (Panzai *et al.*, 2022). Esse aumento é atribuído à combinação de fatores de risco tradicionais (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia e obesidade) e aos fatores de risco específicos da AR, como positividade do fator reumatoide (RF) e atividade de doença (Salah *et al.*, 2023).

Além da AR, outras condições inflamatórias são associadas ao risco cardiovascular aumentado. Dentre essas condições destaca-se a periodontite (PE) (Bourgeois *et al.*, 2019). De acordo com a última Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares da Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia, a PE é definida como: “doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental” (Steffens; Marcantonio, 2018).

Dados da literatura apoiam a hipótese de que a infecção localizada persistente na PE pode influenciar níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios, representando um risco para AR e DCV (Soory, 2010). A associação entre AR e PE tem sido objeto de inúmeras investigações impulsionadas por suas características patológicas comuns (Bourgeois *et al.*, 2019). Nesse contexto, estudos têm demonstrado que a PE, a AR e as DCV compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, como a disbiose oral, a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e uma resposta imune exacerbada (De Molon *et al.*, 2019). Patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* podem induzir a citrulinização de proteínas por meio da enzima PAD, favorecendo a quebra da autotolerância e o desenvolvimento de autoanticorpos, como os anti-CCP, associados à AR (Soory, 2010; Bourgeois *et al.*, 2019). Esses processos inflamatórios sistêmicos, por sua vez, contribuem para a disfunção endotelial e a progressão da aterosclerose, ampliando o risco cardiovascular nesses pacientes (Henein *et al.*, 2022).

A magnitude do impacto dessas condições sobre a saúde pública é expressiva. A periodontite afeta aproximadamente 50% da população mundial adulta, sendo a forma grave responsável por cerca de 11%, o que a torna a sexta doença mais prevalente globalmente (Abou-Raya *et al.*, 2008; Soory, 2010). Estima-se que a artrite reumatoide acometa de 0,5 a 1% da população mundial, com predomínio no sexo feminino e picos de incidência entre 30 e 50 anos (Dos Santos, 2019). As doenças cardiovasculares, por sua vez, são responsáveis por 17,9 milhões de mortes anuais, representando a principal causa de mortalidade global (Sanz *et al.*, 2020). Considerando a alta prevalência dessas três condições e os custos econômicos e sociais envolvidos, compreender suas possíveis interações pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias integradas de prevenção, diagnóstico precoce e manejo clínico mais eficaz.

Apesar das evidências crescentes sobre associações isoladas entre PE e AR, e entre PE e DCV (Demmer *et al.*, 2011; Mikuls *et al.*, 2014), poucos estudos abordam de forma integrada a tríade periodontite – artrite reumatoide – doença cardiovascular. Além disso, há uma considerável heterogeneidade metodológica nos trabalhos existentes, com variações nos critérios diagnósticos, nos desfechos analisados e na forma de mensuração do risco cardiovascular. Essas limitações dificultam a consolidação de evidências robustas e comparáveis, o que justifica a realização de uma revisão sistemática com metanálise que busque reunir os dados disponíveis e avaliar, com maior rigor metodológico, se a presença de PE contribui para o aumento do risco cardiovascular em indivíduos com AR. Desta forma, considerando que: (1) AR está consistentemente associada à um risco aumentado de DCV; (2) estudos prévios indicam possíveis associações entre PE e DCV, bem como entre AR e PE; (3) PE, DCV e AR são condições prevalentes, com impacto significativo na saúde pública global, este estudo teve como objetivo reunir, por meio de revisão sistemática com metanálise, a melhor evidência disponível sobre a possível interrelação entre essas três condições inflamatórias crônicas.

2. METODOLOGIA

Protocolo e registro

Revisão sistemática elaborada segundo as Diretrizes metodológicas: *Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos Observacionais Comparativos Sobre Fatores de Risco e Prognóstico* do Ministério da Saúde (Brasil, Ministério da Saúde, 2014). O relato das seções a seguir foi de acordo com *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* para a condução da seleção dos estudos. Esse protocolo possui instrumentos para melhorar a acurácia de revisões sistemáticas (PRISMA-P) (Page *et al.*, 2021), 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 está registrado no site Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) com o número de registro CRD42024552063 (Anexo A).

Definição da questão de pesquisa

A questão problema desta revisão sistemática teve como pergunta norteadora: “*Pacientes com AR e PE tem maior risco de um evento CV do que pacientes com AR e sem PE?*” a qual foi elaborada por meio da estratégia PECOS.

O acrônimo PECOS 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; E (*exposition*), exposição que será analisada; C (*comparison*), comparação ou controle; O (*outcome*), resultado esperado e S (*study type*), tipo de estudo.

Tabela 1 – Estratégia PECOS para elaboração da pergunta de pesquisa.

Acrônimo	Definição	Termos
P	População	Pessoas com AR
E	Exposição	Presença de PE
C	Comparação ou Controle	Pessoas com AR sem PE

O	Outcome (resultado)	Aumento do RCV
S	Study type (tipo de estudo)	Estudos de coorte e caso controle

Fonte: elaborada pelo autor.

Crêterios de elegibilidade

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: 1) Delineamentos: Estudos de coorte e caso controle; 2) Popula o: Adultos portadores de AR preenchendo os critérios do ACR/EULAR 2010 (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*) (Aletaha *et al.*, 2010) com e sem PE; 3) Exposições: presença de PE segundo a Classificação de Saúde Periodontal, Condições e Doenças Gengivais de 2018 da Academia Americana de Periodontia e a Federação Europeia de Periodontia (*2018 Classification of Periodontal and Periimplantar Diseases and Conditions*) (Steffens; Marcantonio, 2018); 4) Idiomas: sem restrição e participantes com idade igual ou superior a 18 anos e de ambos os sexos.

Os critérios de exclusão foram: 1) estudos feitos em animais; 2) estudos duplicados (estudos originários do mesmo assunto pelos mesmos investigadores, mas publicados em jornais diferentes); 3) protocolos, resumos, revisões ou atas de conferências; 4) falta de diagnóstico de AR e PE; 5) ausência de definição de DCV; 6) risco de DCV não acessível; 7) estudos conduzidos entre populações com doença coronariana conhecida; 8) estudos cujo foco eram pacientes com comorbidades que podem ter impacto na PE e/ou AR.

Seleção dos estudos primários

A busca dos estudos primários foi realizada no Portal de Periódicos da Capes, nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed, Excerpta Medica DATABASE (EMBASE), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via BVS, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), LIVIVO. Para literatura cinzenta foi utilizada a ProQuest Dissertation and Theses Global (PQDT Global. Como uma complementação a busca também foi utilizado o Google Acadêmico, sendo considerados os 100 primeiros resultados.

As estratégias de buscas utilizadas, de forma específica, em cada base de dados estão representadas no apêndice A.

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois autores independentes (JACN e MSA). Em seguida esses artigos foram exportados para a ferramenta Rayyan, versão web (<https://www.rayyan.ai/>). Esse processo ocorreu no período de fevereiro a março de 2024. Ao finalizar a busca, os artigos foram exportados na seguinte ordem das bases de dados: Medline/Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, Scielo, Livivo e Google Scholar. Os resultados da *ProQuest Dissertation and Thesis* foram obtidos através da consultoria de uma bibliotecária (Karyn Munyk Lehmkuhl, UFSC), através do envio do arquivo *ris*. Em seguida foi realizada a remoção das duplicadas, através da detecção automática do programa de gerenciamento de referências somado a conferência de ambos os revisores. Após a eliminação das duplicadas, pela ferramenta Rayyan, 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 (JACN e MSA). Esse processo ocorreu no período de abril a maio de 2024.

Extração de dados

As informações dos estudos primários incluídos nesta revisão sistemática foram extraídas e armazenadas em uma tabela elaborada pelos próprios pesquisadores para a coleta de dados dos estudos, 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, número de participantes de cada grupo com o fator de exposição e quais parâmetros periodontais foram avaliados nos estudos.

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).

Quando os estudos incluídos apresentarem evidências semelhantes e dados comparáveis, será realizada uma metanálise para combinar os resultados. Os dados serão extraídos na forma de frequência para odds ratio combinada ou média e desvio padrão para diferença de médias padronizadas. A análise será conduzida utilizando o método de variância inversa com efeitos randômicos, e gráficos de forest plot serão construídos para os desfechos avaliados. A heterogeneidade será analisada por meio do coeficiente I^2 e do teste de Cochran's Q. Todas as análises estatísticas serão realizadas no software RevMan, adotando um nível de confiança de 95%.

Dos 3 estudos selecionados para análise desta revisão, somente 2 foram utilizados para metanálise. Desta forma, o estudo de Panezai *et al.* (2022) foi incluído na revisão sistemática, mas não na metanálise, devido à falta de homogeneidade nos dados, o que impediu a combinação estatística com os outros estudos.

Os resultados dos três estudos selecionados foram organizados de forma descritiva e agrupados em dois grupos principais, com base nos desfechos relacionados ao impacto da PE no RCV em pacientes com AR. Dois dos estudos, Parvu *et al.* (2013) e Giles *et al.* (2021), foram utilizados para avaliar a associação entre parâmetros inflamatórios e cardiovasculares.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa, amplamente reconhecida por sua aplicabilidade em estudos observacionais de coorte e caso-controle. Essa escala permite uma análise estruturada e objetiva, avaliando três domínios principais: seleção dos participantes, comparabilidade dos grupos e avaliação dos desfechos. Cada domínio é pontuado com base em critérios específicos, como representatividade da amostra, adequação dos controles e métodos de mensuração dos resultados, garantindo maior rigor na identificação de potenciais vieses e na qualidade metodológica dos estudos analisados (Steenland *et al.*, 2020).

A qualidade da evidência dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a abordagem GRADE. Essa ferramenta considera cinco domínios principais: risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação. A evidência começa classificada como "alta" para estudos experimentais e "baixa" para estudos observacionais, podendo ser rebaixada ou elevada conforme os critérios avaliados. O GRADE permite uma análise estruturada e transparente, auxiliando na interpretação da força das evidências e na formulação de recomendações.

Dois revisores (JACN e MSA) avaliaram os estudos incluídos de forma independente, atribuindo-se estrelas conforme o atendimento aos critérios pré-estabelecidos. A pontuação final variou de 0 a 9 estrelas, sendo a qualidade metodológica dos estudos classificada de acordo com o número de estrelas obtidas, onde os estudos puderam ser classificados como de baixo, moderado ou alto risco de viés. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso. Os critérios utilizados para a escala foram previamente especificados e detalhados no protocolo do estudo.

As pontuações obtidas na avaliação do risco de viés foram compiladas manualmente em uma tabela, permitindo a visualização estruturada dos resultados por estudo. A análise crítica dessas informações subsidiou a formulação de uma conclusão geral acerca do risco de viés do corpo de evidências.

3. RESULTADOS

Estudos primários incluídos na revisão sistemática

Ao final das buscas dos estudos primários nas bases de dados, 1.732 artigos foram identificados. Após a eliminação dos duplicados ($n=1.012$), restaram 720 referências. Em seguida foi realizada a leitura dos títulos e resumos destas publicações e foram eliminados 712 estudos, por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Para leitura na íntegra restaram apenas 8, entretanto 2 não puderam ser recuperados, pois correspondem apenas a resumos de anais de congresso, sem publicação em formato de artigo completo até o presente momento. Diversas tentativas de obtenção do texto integral foram realizadas, incluindo contato com a editora responsável (BMJ Group), com a instituição de afiliação dos autores (Faculdade de Odontologia de Buenos Aires), além de mensagens diretas aos autores por e-mail e redes sociais profissionais. Mesmo após esses esforços, não foi possível acessar os dados completos desses estudos, resultando em 6 estudos completos para análise. Desses, 3 foram excluídos pelos seguintes motivos: o estudo de Abou-Raya *et al.* (2007) foi excluído devido à duplicação de conteúdo, identificada apenas após a leitura na íntegra, uma vez que a duplicidade não foi detectada na fase de eliminação automática de duplicados por metadados (título, autores e ano), tratando-se de publicações distintas do mesmo material científico; o estudo de Salah *et al.* (2023) foi excluído em virtude da realização de intervenção nos participantes ao longo do seguimento, contrariando o delineamento observacional estabelecido nos critérios de elegibilidade e o estudo de Abou-Raya *et al.* (2008) por não contemplar adequadamente a população definida na pergunta de pesquisa (PECO). Dessa forma somente 3 estudos perfizeram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão.

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, número de participantes de cada grupo com o fator de exposição e quais parâmetros periodontais foram avaliados nos estudos estão representadas no Quadro 1.

Dos 3 estudos primários incluídos na seleção, as observações foram realizadas em 3 países diferentes, Romênia, Estados Unidos e Paquistão.

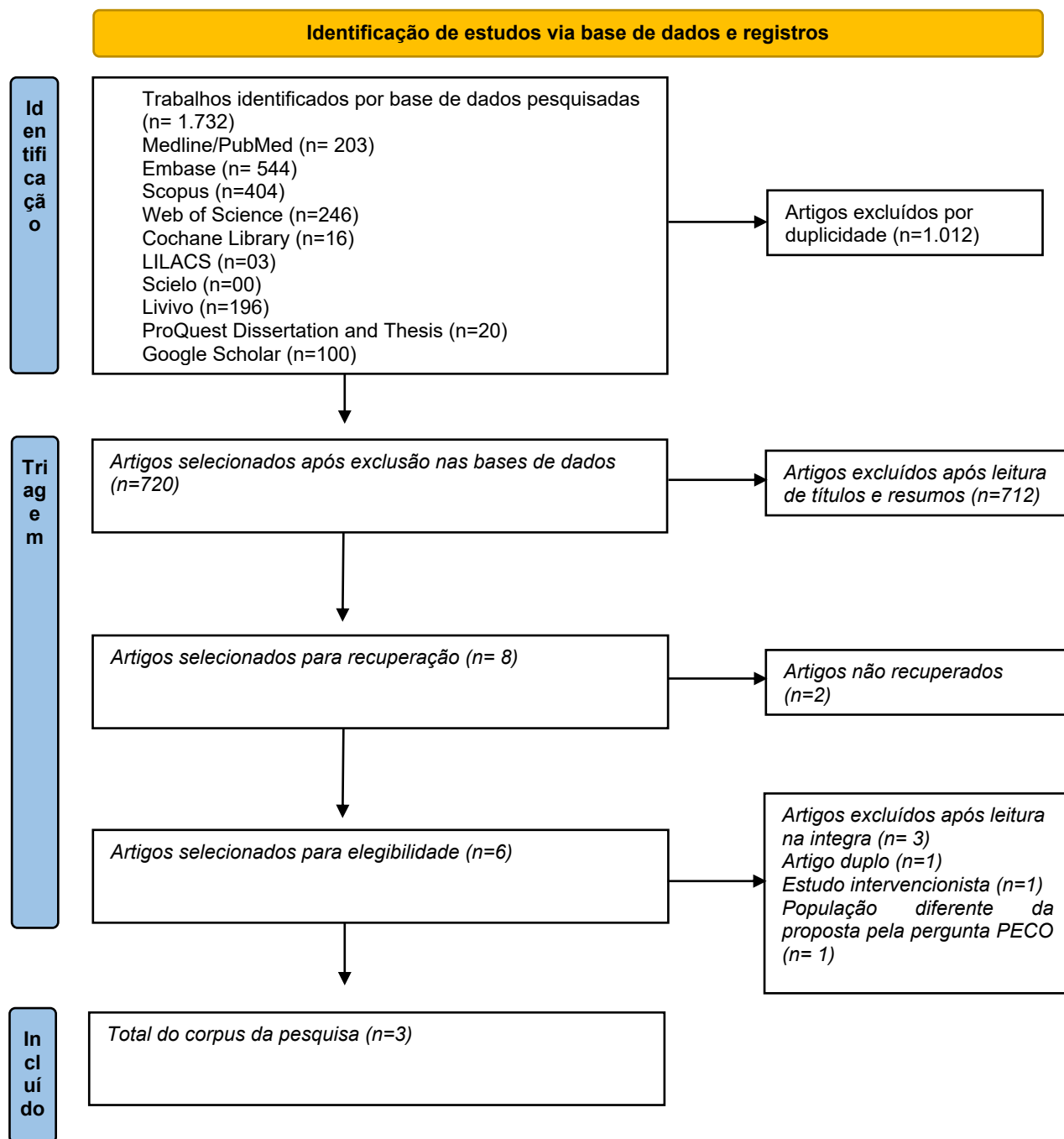
Os estudos primários analisados neste trabalho apresentam características metodológicas distintas, mas convergentes em seu objetivo de investigar as associações entre doenças inflamatórias crônicas, como AR, PE, e o risco de DCV. A seguir, são descritas as principais características e metodologias empregadas em cada estudo, destacando os aspectos que os conectam.

O estudo de Parvu *et al.* (2013) foi conduzido com 106 pacientes diagnosticados com AR, divididos em dois grupos: pacientes com AR e PE (AR+PE) e pacientes com AR sem PE (AR-PE). A metodologia incluiu critérios de exclusão rigorosos, como a ausência de outras doenças inflamatórias, histórico de câncer, obesidade (IMC > 30), e histórico familiar de DCV. A avaliação incluiu exames físicos, histórico médico, medidas antropométricas, e exames laboratoriais, como taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), proteína C-reativa (CRP), fator reumatoide (RF) e anticorpos anti-CCP. A presença de PE foi avaliada por especialistas em odontologia, considerando parâmetros como nível gengival, presença de placa subgengival e infecções dentárias. O risco cardiovascular foi estimado pelo escore de Framingham, enquanto alterações cardíacas foram estratificadas em categorias baseadas em achados clínicos e eletrocardiográficos. Este estudo destaca a integração entre avaliações odontológicas e reumatológicas para explorar a relação entre AR, PE e DCV.

O estudo de Giles *et al.* (2021) focou na associação entre anticorpos específicos (Anti-Aa e Anti-LtxA) e medidas de aterosclerose coronária e periférica em pacientes com AR. Foram incluídos 197 pacientes, divididos em dois grupos: aqueles com presença de anticorpos (Anti-Aa e/ou Anti-LtxA) e aqueles sem esses anticorpos. As análises ajustaram variáveis como idade, gênero, histórico de tabagismo, IMC, uso de estatinas, duração da AR e contagem de articulações inchadas (índice DAS-28). As medidas de aterosclerose incluíram calcificação arterial coronariana (CAC), espessura da camada íntima-média da artéria carótida (CIMT), e alterações na artéria carótida interna (ICA). Este estudo utilizou modelos estatísticos avançados para explorar a relação entre biomarcadores imunológicos e aterosclerose, destacando o papel de agentes infecciosos como *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* na patogênese da AR e DCV.

O estudo de Panezai *et al.* (2022) investigou biomarcadores relacionados ao risco de

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos, adaptado do PRISMA.



Fonte: Adequação do PRISMA, 2020.

DCV em pacientes com AR e PE, utilizando uma abordagem proteômica avançada. Foram incluídos 47 pacientes com AR (26 com PE e 21 sem PE), 51 pacientes com PE sem AR, e 20 controles saudáveis. A avaliação periodontal foi realizada por um único examinador, utilizando parâmetros como profundidade de sondagem (PPD), sangramento à sondagem (BOP) e perda óssea marginal (MBL). Além disso, foram coletados dados antropométricos, como índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal e níveis de hemoglobina glicada (HbA1c). A análise proteômica envolveu a medição de 92 biomarcadores relacionados à DCV, utilizando a tecnologia de ensaio de extensão de proximidade (PEA). A interação entre proteínas foi analisada por meio de redes de interação proteína-proteína (PPI), destacando clusters biológicos relacionados a DCV, doenças metabólicas e esqueléticas. Este estudo se diferencia pela utilização de técnicas moleculares para identificar biomarcadores precoces de risco cardiovascular em pacientes com AR e PE.

Apesar das diferenças nas abordagens, os estudos compartilham elementos metodológicos que permitem uma análise integrada, visto que todos os estudos incluíram pacientes com AR, com ou sem PE, e controles saudáveis, permitindo comparações entre grupos; biomarcadores inflamatórios e imunológicos, como CRP, RF, anti-CCP, e anticorpos específicos, foram amplamente utilizados para explorar mecanismos subjacentes às associações entre AR, PE e DCV; a avaliação da PE foi consistente entre os estudos, utilizando medidas como profundidade de sondagem (PPD), sangramento à sondagem (BOP) e perda óssea marginal (MBL), que são indicadores reconhecidos de gravidade da periodontite; todos os estudos abordaram o risco de DCV, seja por meio de escores clínicos (Framingham), biomarcadores proteômicos, ou medidas diretas de aterosclerose (calcificação arterial coronária (CAC) e espessura íntima-média da artéria carótida (IMT)); modelos ajustados para variáveis demográficas e clínicas foram utilizados para minimizar vieses e identificar associações robustas.

Os estudos primários analisados apresentam metodologias complementares que exploram diferentes aspectos da relação entre AR, PE e DCV. Enquanto alguns focam em parâmetros clínicos e laboratoriais, outros utilizam abordagens moleculares avançadas para identificar biomarcadores precoces. Essa diversidade metodológica contribui para uma

compreensão mais ampla dos mecanismos que conectam essas condições inflamatórias crônicas ao risco cardiovascular.

Resultados primários: Aumento do risco cardiovascular

A seguir, são destacados os principais achados de cada estudo, com ênfase nos mecanismos e implicações clínicas.

Parvu *et al.* (2013) revelou que pacientes com AR e PE (RA+PE) apresentam maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares isquêmicas (DCI) em comparação com pacientes com AR sem PE (RA-PE). O escore de Framingham foi significativamente mais elevado no grupo RA+PE (13,9) em relação ao grupo RA-PE (11,3), indicando maior probabilidade de eventos cardiovasculares. Além disso, a duração da AR foi maior no grupo RA+PE, sugerindo que a inflamação crônica prolongada pode exacerbar o risco cardiovascular. Marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (CRP), foram mais expressivos no grupo RA+PE,

Quadro 1 – Distribuição dos estudos primários, segundo autores, ano, país em que os estudos foram realizados, grupos de participantes e parâmetros periodontais.

Estudo/ Ano de publicação	País	Grupos estudados	Parâmetros periodontais
Mirela Pârvu <i>et al.</i> , 2013	Romênia (Universidade de Medicina e Farmácia Tîrgu-Mureş).	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com AR e PE (AR+PE): Incluiu 56 pacientes que apresentavam artrite reumatoide associada à periodontite. - Pacientes com AR sem PE (AR-PE): Incluiu 50 pacientes diagnosticados com artrite reumatoide, mas sem sinais de periodontite. 	<p>Os parâmetros periodontais avaliados no estudo incluíram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nível gengival: Avaliado por um especialista em odontologia para identificar sinais de comprometimento gengival. - Presença de cálculo dentário (tártaro): Indicativo de má higiene bucal e inflamação periodontal. - Presença de cáries: Indicando infecções dentárias associadas à periodontite.

Giles <i>et al.</i> , 2021	<p>Estados Unidos da América</p> <p>Columbia University, Nova York, NY. Johns Hopkins University, Baltimore, MD.</p> <p>Dinamarca:</p> <p>Aarhus University, Aarhus.</p> <p>ESCAPE RA - Divisão de Reumatologia da Johns Hopkins University / Baltimore, Maryland</p>	<p>No estudo, os grupos avaliados consistiram em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com artrite reumatoide (AR): Um total de 197 indivíduos com diagnóstico de AR. Subgrupos baseados na presença de anticorpos: Os pacientes foram categorizados de acordo com a presença de anticorpos contra patógenos periodontais: - Anti-Aa e/ou Anti-LtxA positivos (92 pacientes, 47%); - Anti-Aa e/ou Anti-LtxA negativos (105 pacientes, 53%); - Anti-Pg positivos (72 pacientes, 37%); - Anti-Pg negativos (125 pacientes, 63%). 	<p>Presença de anticorpos contra <i>A. actinomycetemcomitans</i> (anti-Aa): Indicador de exposição a esse patógeno periodontal.</p> <p>Presença de anticorpos contra Leukotoxin A (anti-LtxA): Um fator de virulência associado ao Aa, que mede a imunoreatividade a essa toxina.</p> <p>Presença de anticorpos contra <i>P. gingivalis</i> (anti-Pg): Relacionado à resposta imune a este outro patógeno periodontal.</p> <p>Embora não tenha havido avaliação clínica direta das condições periodontais, como níveis de bolsa periodontal ou perda óssea, o estudo correlacionou a presença desses anticorpos com desfechos de aterosclerose subclínica. A perda dentária também foi relatada como um marcador indireto de periodontite, mas não influenciou significativamente as associações observadas</p>
Panzai <i>et al.</i> , 2022	<p>Paquistão (Karach - Altamash Institute of Dental Medicine e no Habib Medical Centre),</p>	<p>No estudo, os grupos avaliados consistiram em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AR com PE (n = 26): Pacientes diagnosticados com AR e PE; - AR sem PE (n = 21): Pacientes diagnosticados com AR, mas sem sinais de PE; - PE isolada (n = 51): Indivíduos com diagnóstico de PE, mas sem sinais de AR; - Controle saudável (n = 20): Indivíduos sem PE ou AR, servindo como grupo controle. 	<p>Sangramento à sondagem (<i>Bleeding on Probing</i>, BOP): Indicativo de inflamação gengival;</p> <p>Profundidade de sondagem (<i>Probing Pocket Depth</i>, PPD): Medição da profundidade das bolsas periodontais. Incluiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PPD total: Soma de todas as profundidades medidas; - PPD em locais com doença: Soma das profundidades em sítios

			<p>periodontais afetados (≥ 5 mm);</p> <p>- Perda óssea marginal (<i>Marginal Bone Loss</i>, MBL): Avaliação da extensão da perda óssea alveolar. Incluiu:</p> <p>- MBL total: Soma de toda a perda óssea observada;</p> <p>- MBL ajustada: Perda óssea ajustada de acordo com o número de dentes presentes.</p>
--	--	--	--

reforçando o papel da inflamação sistêmica na patogênese das doenças cardiovasculares. A presença de PE foi associada a alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia miocárdica, destacando a interação entre inflamação periodontal e comprometimento cardíaco.

Giles *et al.* (2021) investigou a associação entre anticorpos específicos (Anti-Aa e Anti-LtxA) e medidas de aterosclerose coronária e periférica em pacientes com AR. Os resultados mostraram que pacientes com presença desses anticorpos apresentaram maior espessura íntima-média da artéria carótida (IMT) e maior calcificação arterial coronária (CAC), ambos marcadores de aterosclerose. A presença de anticorpos foi associada a níveis elevados de interleucinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-18) e moléculas de adesão celular (s-ICAM), indicando maior ativação endotelial e inflamação vascular.

Panezai *et al.* (2022) demonstraram que pacientes com AR e PE apresentam níveis elevados de biomarcadores relacionados ao risco cardiovascular, como IL-6, TNF- α e leptina (LEP). Esses biomarcadores estão associados à disfunção endotelial, aterosclerose e resistência à insulina, fatores que contribuem para o aumento do risco de doenças cardiovasculares. A análise proteômica identificou 43 biomarcadores significativamente mais elevados no grupo RA+PE em comparação ao grupo RA-PE, incluindo proteínas envolvidas em processos inflamatórios, adesão celular e remodelação óssea. A correlação entre parâmetros periodontais, como profundidade de sondagem (PPD) e perda óssea marginal (MBL), e biomarcadores cardiovasculares reforça a

hipótese de que a PE amplifica a inflamação sistêmica, exacerbando o risco cardiovascular em pacientes com AR. Além disso, o estudo destacou que a interação entre proteínas relacionadas à inflamação e ao metabolismo é mais forte em pacientes com PE, independentemente do status autoimune.

Risco de viés dos estudos primários

A avaliação do risco de viés dos estudos primários foi realizada com base na escala de Newcastle-Ottawa (NOS), que é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar o risco de viés em estudos observacionais, como estudos de coorte e caso-controle, em revisões sistemáticas e metanálises. Ela é composta por três domínios principais: seleção, comparabilidade e exposição/desfecho. O domínio de seleção avalia a representatividade da amostra, a definição clara dos casos e a adequação na escolha dos controles. O domínio de comparabilidade analisa se os grupos comparados são semelhantes em relação a fatores de confusão, utilizando ajustes estatísticos. Já o domínio de exposição/desfecho verifica a confiabilidade na medição da exposição ou do desfecho e o seguimento adequado dos participantes. Cada critério recebe uma pontuação, geralmente representada por estrelas, com um máximo de nove estrelas. Estudos com pontuação alta são considerados de baixo risco de viés, enquanto pontuações baixas indicam alto risco. Quando há informações insuficientes ou falta de clareza, o risco é classificado como incerto. Embora a escala não inclua explicitamente uma categoria de "risco moderado", interpretações podem variar dependendo do contexto. A aplicação da NOS exige julgamento crítico e transparência na descrição dos métodos de avaliação.

O estudo de Parvu *et al.* (2013) obteve uma pontuação de 7 estrelas de um total de 9 possíveis, indicando um baixo risco de viés. Na categoria de seleção, o estudo definiu adequadamente as coortes expostas e não expostas, além de determinar a exposição por meio de avaliação odontológica especializada. No entanto, não ficou claro se os desfechos cardiovasculares estavam presentes antes do diagnóstico de artrite reumatoide (RA), o que pode introduzir viés. Na comparabilidade, houve controle parcial de fatores de confusão, como exclusão de pacientes com outras condições inflamatórias e obesidade, mas não houve ajuste estatístico para variáveis como tabagismo ou uso de medicamentos. Por fim, na categoria de

desfecho, a avaliação foi adequada, com diagnóstico de doença cardíaca isquêmica (IHD) baseado em critérios clínicos e ECG, mas o seguimento dos pacientes não foi suficientemente detalhado. Apesar dessas limitações, o estudo apresenta boa qualidade metodológica e baixo risco de viés.

O estudo de Giles *et al.* (2021) recebeu uma pontuação de 6 estrelas, refletindo um risco moderado de viés. Na categoria de seleção, as coortes expostas e não expostas foram bem definidas, com base na presença ou ausência de anticorpos anti-Aa e/ou anti-LtxA, e a determinação da exposição foi clara. No entanto, não foi demonstrado que os desfechos relacionados à aterosclerose coronária, carotídea e arterial periférica estavam ausentes no início do estudo, o que compromete a avaliação inicial da causalidade. Na comparabilidade, o estudo se destacou pelo ajuste de fatores de confusão relevantes, como idade, gênero, histórico de tabagismo, índice de massa corporal e uso de estatinas, garantindo maior robustez nos resultados. Contudo, na categoria de desfecho, embora os métodos de avaliação tenham sido adequados, não houve informações claras sobre a duração do seguimento ou a taxa de adesão dos participantes, limitando a confiabilidade dos achados. Assim, o estudo apresenta boa definição de grupos e controle de confusão, mas lacunas importantes no acompanhamento e na garantia de ausência de viés inicial.

Por fim, o estudo de Panezai *et al.* (2022) obteve uma pontuação de 7 estrelas, indicando um baixo risco de viés. Na categoria de seleção, os casos de RA com PE, RA sem PE, e controles saudáveis foram bem definidos com base em critérios diagnósticos estabelecidos, como ACR/EULAR para AR e parâmetros periodontais padronizados. No entanto, a representatividade dos casos foi limitada, pois os participantes foram recrutados de clínicas especializadas, o que pode não refletir a população geral. Na comparabilidade, houve controle adequado de fatores de confusão, como idade, sexo e uso de medicamentos, garantindo maior confiabilidade nos resultados. Na categoria de exposição, a avaliação foi realizada por examinadores treinados utilizando métodos padronizados, e os mesmos critérios foram aplicados para casos e controles. Contudo, não há informações sobre a taxa de não resposta ou exclusão de participantes, o que limita a avaliação completa. Apesar dessas limitações, o estudo foi conduzido

com rigor metodológico suficiente para ser classificado como de baixo risco de viés, garantindo maior confiabilidade nos achados apresentados.

Em resumo, os três estudos apresentaram risco de viés variando de 6 a 7 estrelas na escala de Newcastle-Ottawa. Enquanto Parvu *et al.* (2013) e Panezai *et al.* (2022) demonstraram baixo risco de viés, com boa definição de coortes/casos e controle parcial de fatores de confusão, Giles *et al.* (2021) apresentou limitações mais significativas relacionadas ao seguimento e à ausência de informações sobre o estado inicial dos desfechos. Essas análises destacam a importância de considerar o risco de viés ao interpretar os resultados de estudos primários, especialmente em pesquisas que envolvem condições inflamatórias crônicas e suas associações com doenças cardiovasculares.

Tabela 2 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo a escala de Newcastle Ottawa: estudos de coorte

Autor		PARVU <i>et al.</i> , 2013	GILES <i>et al.</i> , 2021
Seleção (Máximo 4 estrelas)	(1) Representatividade da coorte exposta	*	*
	(2) Seleção da coorte não-exposta	*	*
	(3) Determinação da exposição	*	*
	(4) Demonstração que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	
Comparabilidade (Máximo 2 estrelas)	(5) Controles de fatores de confusão	*	**
Desfecho (Máximo 3 estrelas)	(6) Avaliação do desfecho	*	
	(7) Seguimento suficiente		
	(8) Adequação do método de avaliação	*	*
Resultado =		7	6

Tabela 3 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo a escala de Newcastle Ottawa: estudos de caso-controle

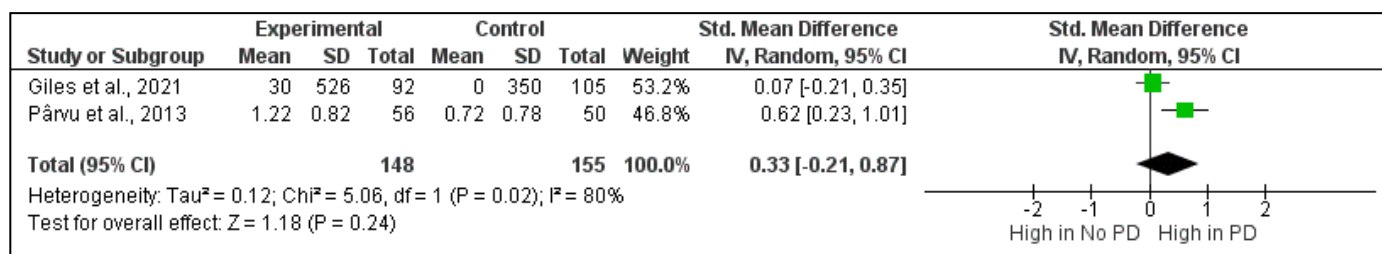
Autor		PANEZAI <i>et al.</i> , 2022
Seleção	(1) Definição adequada dos casos	*
	(2) Representatividade dos casos	

(Máximo 4 estrelas)	(3) Seleção dos controles	*
	(4) Confirmação da ausência de doença nos controles	*
Comparabilidade (Máximo 2 estrelas)	(5) Controles de fatores de confusão	**
	(6) Avaliação da exposição	*
Exposição (Máximo 3 estrelas)	(7) Mesmo método de determinação para casos e controles	*
	(8) Taxa de não-resposta	
	Resultado =	7

Metanálise

Os dados foram extraídos na forma de frequência para meta-análise de odds ratio combinada ou média e desvio padrão para meta-análise de diferença de médias padronizadas. Ambos os métodos foram realizados por variância inversa com efeitos randômicos. Calculou-se o coeficiente de heterogeneidade I^2 e construíram-se gráficos de forest plot para os três desfechos possíveis: índice de doença cardíaca, frequência de CCP (Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies) e duração da doença nos dois artigos elegíveis. Todas as análises foram realizadas no software Revman adotando uma confiança de 95%.

Figura 2: Metanálise do índice da doença cardíaca em pacientes com AR



Em Parvu *et al.* (2013), o índice da doença cardíaca foi avaliado por meio da estratificação da afecção cardíaca isquêmica (IHD) em quatro categorias (0-3), com base nas alterações no ECG (evidências de isquemia miocárdica), histórico de angina típica e histórico de infarto do miocárdio (IM). Foi observado que pacientes com AR+PE apresentaram maior risco

cardíaco, com um índice de $1,22 \pm 0,82$, comparado a $0,72 \pm 0,78$ nos pacientes com AR – PE ($p=0,003$). Isso sugere que a presença de PE aumenta o risco cardiovascular em pacientes com RA (Figura 2).

Em Giles *et al.* (2021), o índice foi avaliado por meio de marcadores de aterosclerose coronariana e periférica, incluindo: CAC (*Coronary Artery Calcium*): indicador de calcificação arterial coronariana; CIMT (*Carotid Intima-Media Thickness*): espessura da camada íntima-média das artérias carótidas; medidas de aterosclerose periférica, incluindo alterações nas artérias carótidas comuns (CCA) e internas (ICA). Esses marcadores foram ajustados para variáveis como idade, gênero, histórico de tabagismo, IMC, triglicerídeos, uso de estatinas, duração da AR e contagem de articulações inchadas. Foi observado que pacientes com presença de anticorpos Anti-Aa e/ou Anti-LtxA – equivalente a AR + PE apresentaram índice de 30 ± 526 comparado a 0 ± 350 ($p=0,71$) – equivalente a AR – PE, demonstrando maior risco cardíaco (Figura 2).

Assim enquanto no estudo de Parvu *et al.* (2013) o índice cardíaco foi representado pela estratificação da doença cardíaca isquêmica, no estudo de Giles *et al.* (2021) o índice cardíaco foi avaliado por meio de marcadores de aterosclerose coronariana e periférica (CAC, IMT, CCA, ICA).

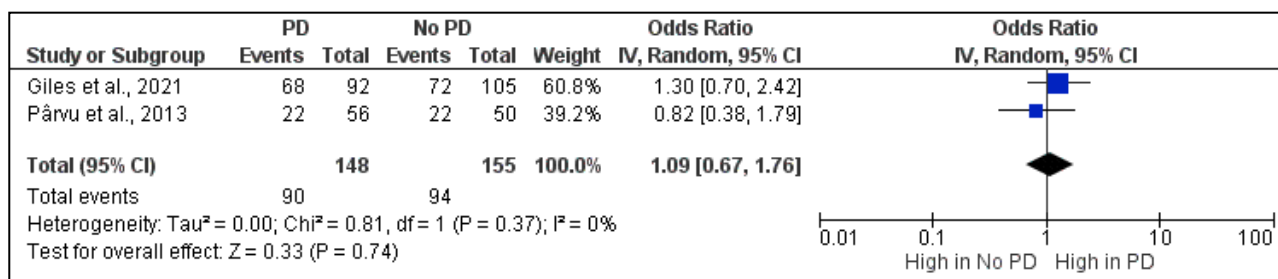
O valor do efeito combinado é 0.33 com um intervalo de confiança de $[-0.21, 0.87]$. Isso indica que, embora haja uma tendência positiva no efeito, o intervalo de confiança inclui o valor zero, sugerindo que o efeito pode não ser estatisticamente significativo. A análise apresenta uma heterogeneidade considerável, com $I^2 = 80\%$ e $p = 0.02$. Isso indica que há uma variabilidade substancial entre os estudos, o que pode ser devido a diferenças nos métodos, populações ou outras características dos estudos. O teste de efeito geral ($Z = 1.18$, $p = 0.24$) não alcançou significância estatística, reforçando que o efeito combinado não é conclusivo (Figura 2).

O diamante final sugere que, embora haja uma tendência de efeito positivo, os resultados não são estatisticamente significativos devido ao intervalo de confiança amplo e à alta heterogeneidade entre os estudos (Figura 2). Portanto, não é possível afirmar com segurança que há um efeito consistente entre os grupos experimentais e de controle.

Na metanálise apresentada (Figura 2), os resultados dos estudos de Giles *et al.*, 2021 e Parvu *et al.*, 2013 sobre o índice cardíaco mostram diferenças significativas na associação entre

os grupos experimental e controle. Enquanto o estudo de Giles *et al.*, 2021 apresentou uma diferença padronizada de médias (Std. Mean Difference) de 0.07 [-0.21, 0.35], indicando uma associação muito fraca e não significativa, o estudo de Parvu *et al.*, 2013 mostrou uma diferença padronizada de médias de 0.62 [0.23, 1.01], sugerindo uma associação moderada e significativa.

Figura 3: Metanálise da frequência de CCP (Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies)



Analisando agora a frequência de CCP (*Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies*) (Figura 3), Parvu *et al.* (2013) mediu os anticorpos anti-CCP utilizando o método ELISA (QuantaLiteTMCCP3 IgG Elisa), com valores normais considerados abaixo de 23 UI/ml. Foi observado que os anticorpos anti-CCP estavam presentes em 22 pacientes com AR+PE e 22 pacientes com AR-PE, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,08$). A presença de anti-CCP foi correlacionada com a inflamação sistêmica e a destruição tecidual, sugerindo um papel na patogênese da AR e na associação com a periodontite.

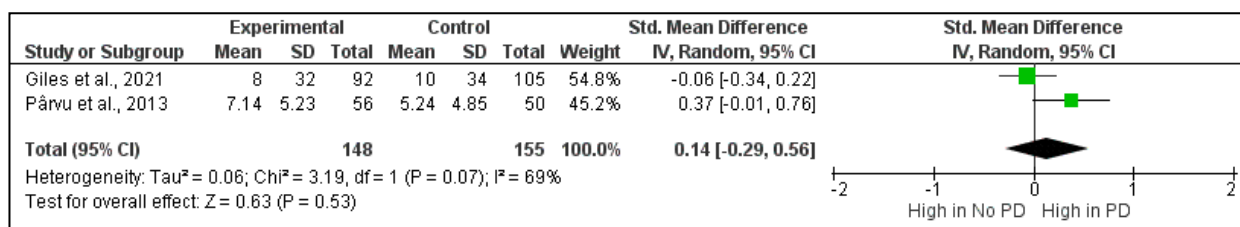
Giles *et al.* (2021) observou que os anticorpos anti-CCP estavam presentes em 68 pacientes com RA+PE e 72 pacientes com RA-PE, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,41$) (Figura 3).

Parvu *et al.* (2013) (Figura 3), o odds ratio ajustado foi de 0.82 [0.38, 1.79], indicando uma tendência de menor associação estatística entre PE e DCV neste grupo, embora os dados não sejam conclusivos devido à heterogeneidade.

Giles *et al.* (2021) (figura 3), o odds ratio ajustado foi de 1.30 [0.70, 2.42], sugerindo uma associação mais forte entre a presença de anticorpos e o RCV, embora ainda dentro de um intervalo de confiança amplo.

O forest plot apresenta um odds ratio combinado de 1.09 [0.67, 1.76], indicando que, embora haja uma tendência de maior risco cardiovascular em pacientes com AR e PE, os resultados não são estatisticamente significativos. A heterogeneidade entre os estudos foi baixa ($I^2 = 0\%$), o que sugere consistência nos dados, mas a significância estatística foi limitada ($p = 0.74$).

Figura 4: Metanálise da duração da doença



Analisando a duração da doença, Parvu *et al.* (2013) encontraram que pacientes com AR+PE apresentavam uma duração média da doença de $7,14 \pm 5,23$ anos, significativamente maior do que os pacientes com RA-PE, que tiveram uma média de $5,24 \pm 4,85$ anos ($p=0,05$) (Figura 4). A maior duração da AR foi associada a maior risco de doença cardíaca isquêmica e inflamação sistêmica.

Giles *et al.* (2021) ajustaram a duração da AR como uma variável nos modelos estatísticos para avaliar a associação entre os anticorpos (Anti-Aa e Anti-LtxA) e os marcadores de aterosclerose. Foram encontrados os valores de 8 ± 32 em pacientes AR + PE e 10 ± 34 em pacientes AR – PE (Figura 4). A maior duração da RA foi associada a maior risco de doença cardíaca isquêmica e inflamação sistêmica.

Em Parvu *et al.* (2013) a duração média da doença de 7,14 anos, foi significativamente maior do que os pacientes com AR sem PE (grupo controle), cuja média foi de 5,24 anos. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,05$), sugerindo que a presença de PE pode estar associada a uma maior duração da AR. O forest plot reflete essa tendência com um efeito estimado de 0.37 [-0.01, 0.76], indicando uma leve associação positiva entre PE e maior duração da AR (Figura 4).

Em Giles *et al.* (2021), a duração média da AR foi de 8 anos no grupo experimental (pacientes com anticorpos Anti-Aa e/ou Anti-LtxA) e de 10 anos no grupo controle (sem esses

anticorpos). O forest plot mostra um efeito estimado de -0.06 [-0.34, 0.22], indicando que a presença dos anticorpos não está significativamente associada a uma maior duração da AR (Figura 4). Esses resultados sugerem que outros fatores, além da duração da doença, podem influenciar os desfechos cardiovasculares nesses pacientes.

O forest plot combinado apresenta um efeito estimado de 0.14 [-0.29, 0.56], indicando que, embora haja uma tendência de maior duração da AR em pacientes com PE ou anticorpos específicos, os resultados não são estatisticamente significativos no conjunto dos estudos. A heterogeneidade entre os estudos foi moderada ($I^2 = 69\%$), o que reflete diferenças metodológicas e populacionais entre os dois trabalhos e pode ser atribuída às diferenças nas populações estudadas, critérios de inclusão e métodos de análise. Além disso, o tamanho amostral limitado em ambos os estudos pode ter influenciado a significância estatística dos resultados.

Avaliação da qualidade da evidência – GRADE

A avaliação da qualidade da evidência dos estudos incluídos foi realizada utilizando a abordagem GRADE. Foram considerados os principais domínios de julgamento: risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação (Tabela 3) (Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

Tabela 3 – Avaliação da qualidade da evidência - GRADE

Critério	Avaliação	Justificativa
Risco de viés	Pouco rebaixado (leve preocupação)	Os estudos foram avaliados como de boa qualidade na Newcastle-Ottawa, mas como são observacionais, a evidência já começa classificada como baixa no GRADE.
Inconsistência	Não rebaixado	Os resultados foram consistentes: todos os estudos mostraram tendência semelhante (ausência de associação forte), sem grande variabilidade nos resultados (os Forest Plots mostram intervalos que se sobrepõem).
Indireção	Não rebaixado	Os estudos analisaram a população, exposição e desfecho de interesse de forma direta, respondendo bem à pergunta da revisão.
Imprecisão	Rebaixado	Os intervalos de confiança foram amplos (ex: OR variando de 0,67 a 1,76) e não foi encontrada significância estatística em nenhum dos três Forest Plots. Isso gera dúvida se o efeito é real.
Viés de publicação	Provável viés (leve)	A amostra de estudos é muito pequena (apenas 2 na meta-análise) e não houve análise formal (ex: funil de publicação). Existe risco de que estudos negativos não

tenham sido publicados.

Os estudos incluídos foram de delineamento observacional (coorte), avaliados previamente com a escala de Newcastle-Ottawa, indicando risco de viés baixo a moderado. Contudo, segundo o GRADE, a qualidade da evidência começou classificada como “baixa” devido à natureza observacional dos estudos. A consistência entre os estudos foi adequada, sem heterogeneidade significativa nos resultados. A aplicação direta da pergunta de pesquisa (sem indireção) também foi considerada apropriada.

No entanto, os resultados apresentaram ampla imprecisão nos intervalos de confiança e não mostraram significância estatística, o que levou à manutenção da evidência na classificação "baixa". A possibilidade de viés de publicação, em razão do número limitado de estudos, também foi considerada. Assim, a qualidade geral da evidência para o desfecho "*aumento do risco cardiovascular em pacientes com artrite reumatoide e com periodontite*" foi classificada como baixa.

4. DISCUSSÃO

A literatura sugere a existência de interação entre periodontite (PE), artrite reumatoide (AR) e doenças cardiovasculares (DCV) mediada por mecanismos inflamatórios comuns e pela presença de patógenos periodontais (Olsen; Singhrao; Potempa, 2018; Pavanelli *et al.*, 2024). A inflamação crônica na AR e na PE amplifica o risco de DCV, criando um círculo vicioso que agrava todas as condições. De fato, patógenos periodontais foram detectados em placas ateroscleróticas e estudos demonstraram que o tratamento da PE melhorou marcadores de RCV, como a espessura da camada íntima-média da carótida (CIMT), além de reduzir a atividade da AR, destacando a importância de uma abordagem multiprofissional no manejo desses pacientes, reduzindo a inflamação sistêmica e os riscos associados, melhorando os desfechos clínicos (Salah *et al.*, 2023; Pavanelli *et al.*, 2024).

Na presente revisão sistemática, dos três estudos incluídos, os resultados do primeiro estudo - Parvu *et al.* (2013) - demonstraram uma relação entre AR, PE e DCV, sugerindo que pacientes com AR e PE apresentam maior RCV em comparação com aqueles sem PE. O estudo

revelou que a presença de PE foi associada com maior duração da AR, níveis mais elevados de CRP e alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia miocárdica.

Meune *et al.* (2010) destacaram a importância da inflamação sistêmica, avaliada por marcadores como CRP e a ESR, na patogênese da DCV em pacientes com AR. Esses autores assim como aqueles do primeiro estudo inserido nessa revisão sistemática - Parvu *et al.* (2013) - reforçam que a inflamação crônica desempenha um papel central na progressão de complicações cardiovasculares em pacientes com AR.

De forma semelhante ao estudo de Parvu *et al.* (2013), Renvert *et al.* (2020) destacaram que a inflamação crônica desempenha um papel central na conexão entre AR e PE, além de explorar a relação com DCV.

Nesta mesma linha de raciocínio, Mikuls *et al.* (2014) e Kaur *et al.* (2013) investigaram a relação entre AR e PE utilizando marcadores inflamatórios como a proteína CRP e ESR para avaliar a inflamação sistêmica. Esses autores assim como aqueles do primeiro estudo inserido nessa revisão sistemática - Parvu *et al.* (2013) - destacaram a associação entre a presença de PE e a gravidade da AR, com foco na influência de *P. gingivalis* na patogênese da AR.

A despeito desses achados, um estudo recente realizado por Posada-López *et al.* (2023) contraria essa associação, afirmando que não há correlação significativa entre PE e AR. Esses autores realizaram um estudo transversal com 75 participantes e concluíram que os parâmetros periodontais não estavam associados aos marcadores bioquímicos de AR. Além disso, a presença de *P. gingivalis* não foi correlacionada com a gravidade da AR, sugerindo que a PE não influencia diretamente a inflamação sistêmica na AR.

Apesar das conclusões de Posada-López *et al.* (2023), outros estudos continuam a apoiar a associação entre PE e AR. Demmer *et al.* (2011) e Mikuls *et al.* (2014) encontraram uma correlação entre a perda dentária e a incidência de AR, sugerindo que a PE pode ser fator de risco para o desenvolvimento de AR. Loutan *et al.* (2019) também observaram que o *status* periodontal correlaciona-se com a presença de anticorpos anti-CCP, marcador chave da AR.

No segundo estudo inserido nessa revisão sistemática - Giles *et al.* (2021) - investigando a associação entre anticorpos específicos da fisiopatologia da PE (Anti-Aa e Anti-LtxA) e medidas de aterosclerose coronária e periférica em pacientes com AR, mostraram que a presença desses

anticorpos foi associada a maior CIMT, maior calcificação arterial coronária e maiores níveis de interleucinas inflamatórias e moléculas de adesão, sugerindo que patógenos periodontais (*A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*) podem desempenhar um papel na exacerbação da aterosclerose em pacientes com AR.

A presença de *P. gingivalis* na PE é particularmente relevante, em virtude de sua capacidade de induzir citrulinação de proteínas, processo diretamente ligado à quebra da autotolerância imunológica e ao desenvolvimento de autoimunidade na AR (Soory, 2010; Bourgeois *et al.*, 2019). Além disso, anticorpos contra *P. gingivalis* foram associados a maior risco de aterosclerose, sugerindo que a PE pode atuar como um gatilho para complicações cardiovasculares em pacientes com AR (Salah *et al.*, 2023).

A presença de bactérias orais na articulação sinovial de pacientes com AR, como *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, entre outras, sugere que a microbiota oral pode estar implicada na etiopatogênese da AR, através de processos como a citrulinação. Este processo é facilitado por enzimas específicas, como a peptidil arginina deiminase de *P. gingivalis*, que produzem proteínas citrulinadas, levando à produção de anticorpos específicos contra proteínas citrulinadas (ACPA), diretamente responsáveis pelo desenvolvimento da AR (Sangalli *et al.*, 2024).

Estudos reforçam a conexão entre PE e aumento do risco cardiovascular em pacientes com AR. Salah *et al.* (2023) demonstraram que pacientes com AR e PE apresentaram maior CIMT, um marcador de aterosclerose subclínica, em comparação com aqueles sem PE. Além disso, o tratamento periodontal não cirúrgico resultou em melhorias significativas na CIMT e na atividade da AR, medida pelo DAS28.

Mikuls *et al.* (2014) investigaram a relação entre infecções bacterianas e doenças inflamatórias sistêmicas, com foco na AR. Esses autores, assim como aqueles do segundo estudo inserido nessa revisão sistemática - Giles *et al.* (2021) - destacaram o papel de patógenos orais, como *P. gingivalis* (Pg) e *A. actinomycetemcomitans* (Aa), na modulação de respostas imunológicas e na exacerbação de condições inflamatórias. Os resultados de ambos os estudos convergem ao demonstrar que infecções bacterianas estão associadas a maior gravidade da AR, incluindo aumento de autoanticorpos, como RF e anti-CCP, além de maior dano estrutural, como

evidenciado por escores radiográficos. Esses achados reforçam a hipótese de que patógenos orais podem atuar como cofatores na patogênese e progressão da AR, independentemente de fatores como tabagismo ou outras comorbidades (Giles *et al.*, 2021; Mikuls *et al.*, 2014).

Talapko *et al.* (2024) investigaram o papel do *A. actinomycetemcomitans* (Aa) e de seu principal fator de virulência, a leukotoxina A (LtxA), na patogênese de doenças inflamatórias crônicas, como AR e DCV. Esses autores, assim como aqueles do segundo estudo inserido nessa revisão sistemática - Giles *et al.* (2021) utilizaram marcadores inflamatórios, como interleucinas (IL-1 β e TNF), CRP e (anti-LtxA e anti-Aa), para avaliar a associação entre a presença de Aa e a inflamação sistêmica. Além disso, os dois trabalhos destacaram a capacidade de Aa de induzir citrullinação e inflamação, contribuindo para a progressão de AR e outras condições sistêmicas (Giles *et al.*, 2021; Talapko *et al.*, 2024).

Sanz *et al.* (2020) investigaram a associação entre infecções bacterianas e DCV, utilizando marcadores inflamatórios como interleucinas (IL-6, IL-1 β e TNF- α), CRP e (anti-Aa e anti-LtxA) para avaliar a relação entre inflamação sistêmica e aterosclerose. Esses autores, assim como aqueles do segundo estudo inserido nessa revisão sistemática - Giles *et al.* (2021) destacaram o papel de bactérias orais, como *A. actinomycetemcomitans* (Aa) e seus fatores de virulência, na patogênese de DCV, demonstrando que a presença de anticorpos contra essas bactérias está associada a medidas de aterosclerose, como CIMT e CAC. Os resultados convergem ao mostrar que intervenções para reduzir a carga bacteriana podem impactar positivamente marcadores inflamatórios e parâmetros cardiovasculares.

Carrizales-Sepulveda *et al.* (2018) exploraram a relação entre inflamação sistêmica e doenças cardiovasculares, destacando o papel de patógenos orais, como *A. actinomycetemcomitans* (Aa), na progressão de aterosclerose e outras condições cardiovasculares. Esses autores assim como aqueles do segundo estudo inserido nessa revisão sistemática - Giles *et al.* (2021) utilizaram marcadores inflamatórios, como (CRP), interleucinas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e anticorpos específicos (anti-Aa e anti-LtxA), para avaliar a associação entre infecções orais e inflamação sistêmica. Os resultados de ambos os estudos convergem ao demonstrar que a inflamação crônica induzida por patógenos orais contribui para a formação e instabilidade de placas ateroscleróticas, aumentando o risco de DCV (Carrizales-Sepúlveda, *et al.*, 2018).

Diversos estudos têm demonstrado uma associação significativa entre a PE e o aumento do risco cardiovascular (RCV). Segundo Arbildo-Vega *et al.* (2024), indivíduos com PE apresentam um risco ligeiramente elevado de RCV, especialmente entre homens e aqueles com PE grave. A PE está ligada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, doença coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte cardíaca e mortalidade por todas as causas. Esses achados são corroborados por Guo *et al.* (2023), que também identificaram uma associação entre PD e RCV (Guo *et al.*, 2023; Arbildo-Vega *et al.*, 2024).

Em uma meta-análise realizada por Leng *et al.* (2023) foi reforçada a correlação entre PE e DCV, destacando que o risco é consistente entre diferentes gêneros e severidades da PE. O estudo de Larvin *et al.* (2021) também confirma que a PE está associada a um aumento do risco de DCV. Esses resultados indicam que a inflamação crônica causada pela PE pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Larvin *et al.*, 2021; Leng *et al.*, 2023).

Os resultados de Xu *et al.* (2022) apontam que a perda dentária, frequentemente associada à PE, está correlacionada com um maior risco de HAS e mortalidade cardiovascular. Tada *et al.* (2022) também identificaram uma associação entre a perda dentária e aumento significativo no risco de HAS (Tada *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022).

Os mecanismos inflamatórios compartilhados entre AR, PE e DCV incluem a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6) que desempenham papéis centrais na patogênese da aterosclerose e na destruição tecidual observada na PE e na AR (Soory, 2010; Salah *et al.*, 2023).

Analisando os resultados dos terceiro estudo incluído nessa revisão sistemática, observou-se que Panezai *et al.* (2022) aprofundaram a análise molecular, identificando 43 biomarcadores relacionados ao risco cardiovascular em pacientes com AR e PE. A análise proteômica revelou redes de interação proteína-proteína que conectam biomarcadores inflamatórios e metabólicos, sugerindo que a PE amplifica a inflamação sistêmica e agrava o risco cardiovascular em pacientes com AR. Além disso, parâmetros periodontais, como profundidade de sondagem e perda óssea marginal, correlacionaram-se com biomarcadores cardiovasculares, indicando que a PE contribui para um ambiente inflamatório que favorece a

aterosclerose. O estudo também destacou que a interação entre proteínas relacionadas à inflamação e ao metabolismo é mais forte em pacientes com PE, independentemente do *status* autoimune.

A evidência acumulada sugere que o controle da PE pode ter benefícios significativos na redução da inflamação sistêmica e do risco cardiovascular em pacientes com AR. Abou-Raya *et al.* (2008) destacaram que pacientes com AR e doença arterial coronariana (DAC) apresentaram níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, como hs-CRP, ESR e TNF- α , quando também tinham PE. Esses achados indicam que a carga inflamatória adicional imposta pela PE pode exacerbar o RCV nesses pacientes.

Além disso, Soory (2010) propôs que os mecanismos inflamatórios e imunológicos compartilhados entre essas condições oferecem oportunidades para abordagens terapêuticas integradas. Por exemplo, o uso de agentes anti-inflamatórios, como bloqueadores de TNF- α , pode beneficiar tanto a AR quanto a PE, reduzindo a destruição óssea e a inflamação sistêmica.

A PE em pacientes com AR está associada a parâmetros periodontais mais graves, como índice de placa (PI), profundidade de sondagem (PD), sangramento à sondagem (BOP) e perda de inserção clínica (CAL), quando comparados a controles saudáveis. A atividade da AR correlaciona-se positivamente com a gravidade da PE, indicando que o controle da inflamação periodontal pode influenciar a progressão da AR (Sangalli *et al.*, 2024)

Martinez Garcia *et al.* (2024) investigaram as conexões entre a PE e condições sistêmicas, utilizando abordagens moleculares para identificar biomarcadores e mecanismos compartilhados. Esses autores, assim como aqueles do terceiro estudo inserido nessa revisão sistemática - Panezai *et al.* (2022) - destacaram a relação entre inflamação crônica e doenças sistêmicas, como DCV e AR, enfatizando o papel de mediadores inflamatórios, como citocinas (IL-6, TNF- α) e proteínas relacionadas à resposta imune. Os resultados convergem ao demonstrar que a inflamação sistêmica induzida pela PE contribui para o desenvolvimento de condições sistêmicas, reforçando a importância de intervenções precoces para mitigar os efeitos da inflamação crônica.

Larvin *et al.* (2021) investigaram a relação entre a PE e o risco de DCV, destacando o papel da inflamação sistêmica como mecanismo subjacente. Esses autores, assim como aqueles do terceiro estudo inserido nessa revisão sistemática - Panezai *et al.* (2022) utilizaram

biomarcadores inflamatórios para avaliar a associação entre PE e DCV, incluindo mediadores como interleucinas (IL-6, IL-18, IL-27), CRP e outros marcadores relacionados à inflamação e ao metabolismo. Os resultados convergem ao demonstrar que a inflamação crônica associada à PE aumenta o risco de DCV, com destaque para o impacto de biomarcadores inflamatórios e metabólicos na progressão de doenças cardiovasculares. Ambos os estudos reforçam a importância de intervenções precoces na PE para mitigar os riscos sistêmicos associados.

Konig *et al.* (2016) exploraram a relação entre a PE e condições sistêmicas, destacando o impacto da inflamação crônica e biomarcadores moleculares na progressão de doenças associadas. Esses autores assim como aqueles do terceiro estudo inserido nessa revisão sistemática - Panezai *et al.* (2022) utilizaram abordagens proteômicas para identificar biomarcadores relevantes, como citocinas inflamatórias (IL-6, IL-18, IL-27) e proteínas relacionadas à resposta imune, além de redes de interação proteína-proteína (PPI) para analisar conexões biológicas. Os resultados convergem ao demonstrar que a PE exacerba processos inflamatórios sistêmicos, contribuindo para o desenvolvimento de doenças como AR e DCV. Em particular, ambos os estudos destacaram o papel de mediadores inflamatórios e mecanismos moleculares compartilhados, como a citrullinação de proteínas em Konig *et al.* (2016) e a amplificação de biomarcadores de risco cardiovascular em Panezai *et al.* (2022), reforçando a importância de intervenções precoces para mitigar os efeitos da inflamação crônica.

Embora a literatura aponte para a existência de mecanismos fisiopatológicos compartilhados entre PE, AR e DCV, no presente estudo os achados da metanálise não indicaram associação estatisticamente significativa essas condições inflamatórias. A heterogeneidade estatística identificada ($I^2 = 69\%$ e 80%) sugere importantes variações metodológicas e populacionais entre os estudos, incluindo diferenças nos critérios de inclusão, nos instrumentos de medida e no controle de fatores de confusão, o que pode ter influenciado os resultados. Além disso, o número reduzido de estudos elegíveis e o tamanho amostral limitado comprometem a precisão das estimativas e a força das conclusões. A avaliação da qualidade da evidência, classificada como baixa, reforça a necessidade de cautela na interpretação dos achados.

Ainda assim, este estudo apresenta como ponto forte a originalidade da pergunta de pesquisa, ao investigar de forma integrada a possível associação entre PE, AR e risco

cardiovascular — uma abordagem ainda pouco explorada na literatura científica. A utilização de uma metodologia rigorosa, baseada em diretrizes PRISMA, com busca abrangente em múltiplas bases de dados e avaliação da qualidade dos estudos incluídos por meio da escala de Newcastle-Ottawa e do sistema GRADE, contribui para a robustez da análise.

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. O número reduzido de estudos elegíveis para a metanálise compromete a generalização dos achados. A heterogeneidade estatística observada, decorrente das diferenças nos delineamentos, nas características das populações avaliadas e nos critérios diagnósticos utilizados, também impacta a consistência dos resultados. Ademais, a impossibilidade de incluir um dos três estudos identificados na análise quantitativa, devido à falta de dados comparáveis, restringe o escopo da síntese estatística.

Apesar dessas limitações, este estudo poderá contribuir para a sistematização da literatura disponível e destaca a necessidade de investigações com delineamentos mais robustos e maior poder amostral, que possam esclarecer o papel da PE como potencial moduladora do risco cardiovascular em pacientes com AR.

CONCLUSÃO

Este estudo sugere fortemente aumento do risco de DVC em pacientes com PE e AR, mas é necessário avolumar dados estatísticos para meta-analisar no futuro essa associação. No entanto, é preciso considerar que as limitações metodológicas dos estudos incluídos — como tamanho amostral reduzido, heterogeneidade populacional e diferenças nos critérios de avaliação — restringem a força das conclusões e indicam a necessidade de novos estudos com maior robustez e padronização.

REFERÊNCIAS

ABOU-RAYA, S.; ABOU-RAYA, A.; NAIM, A.; ABUELKHEIR, H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. **Clinical rheumatology**, 27, p. 421-427, 2008.

ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A. J.; FUNOVITS, J. *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis & rheumatism**, 62, n. 9, p. 2569-2581, 2010.

ARBILDO-VEGA, H. I.; CRUZADO-OLIVA, F. H.; CORONEL-ZUBIATE, F. T.; MEZA-MÁLAGA, J. M. *et al.* Periodontal disease and cardiovascular disease: umbrella review. **BMC Oral Health**, 24, n. 1, p. 1308, 2024.

BOURGEOIS, D.; INQUIMBERT, C.; OTTOLENGHI, L.; CARROUEL, F. Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease—Is there cause for consideration? **Microorganisms**, 7, n. 10, p. 424, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E. I. E. D. D. C. E. T. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE—Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da Saúde Brasília 2014.

CARRIZALES-SEPÚLVEDA, E. F.; ORDAZ-FARÍAS, A.; VERA-PINEDA, R.; FLORES-RAMÍREZ, R. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. **Heart, Lung and Circulation**, 27, n. 11, p. 1327-1334, 2018.

CARVAJAL, P.; CARRER, F. C. D. A.; GALANTE, M. L.; VERNAL, R. *et al.* Prevalence of periodontal diseases: Latin America and the Caribbean Consensus 2024. **Brazilian Oral Research**, 38, n. suppl 1, p. e116, 2024.

CHUNG, C. P.; OESER, A.; RAGGI, P.; GEBRETSADIK, T. *et al.* Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, 52, n. 10, p. 3045-3053, 2005.

CRISIGIOVANNI, A. C.; WOJCIK, L. R.; GIOVANINI, A. F.; HADLICH, L. E. R. *et al.* Periodontitis in rheumatoid arthritis: a case-control study in a brazilian sample. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, 22, p. e230634, 2023.

DA SILVA, G. C. B.; NETO, O. D. M. M.; DO NASCIMENTO, A. M. V.; DOS SANTOS, C. A. O. *et al.* História Natural da Doença Periodontal: uma revisão sistematizada. **Research, Society and Development**, 9, n. 7, p. e607974562-e607974562, 2020.

DE MOLON, R. S.; ROSSA JR, C.; THURLINGS, R. M.; CIRELLI, J. A. *et al.* Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: current evidence and potential biological interactions. **International journal of molecular sciences**, 20, n. 18, p. 4541, 2019.

DEL RINCÓN, I.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; FREEMAN, G. L. *et al.* High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, 44, n. 12, p. 2737-2745, 2001.

DEMMER, R. T.; MOLITOR, J. A.; JACOBS JR, D. R.; MICHALOWICZ, B. S. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. **Journal of clinical periodontology**, 38, n. 11, p. 998-1006, 2011.

DOS SANTOS, J. B. R. Uso de medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide no sistema único de saúde: uma análise epidemiológica e econômica. 2019.

GILES, J. T.; REINHOLDT, J.; ANDRADE, F.; KONIG, M. F. Associations of antibodies targeting periodontal pathogens with subclinical coronary, carotid, and peripheral arterial atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, 73, n. 4, p. 568-575, 2021.

GOVINDARAJ, J.; EMMADI, P.; PRABHAKARAN, A. J. A Biochemical study on an Association between Periodontitis, Rheumatoid arthritis, and Coronary artery diseases. **Journal of Indian Association of Public Health Dentistry**, 9, n. Suppl 2, p. S481-S487, 2011.

GUALTIEROTTI, R.; UGHI, N.; MARFIA, G.; INGEGNOLI, F. Practical management of cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis. **Rheumatology and therapy**, 4, p. 293-308, 2017.

GUO, X.; LI, X.; LIAO, C.; FENG, X. *et al.* Periodontal disease and subsequent risk of cardiovascular outcome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. **PLoS One**, 18, n. 9, p. e0290545, 2023.

HENEIN, M. Y.; VANCHERI, S.; LONGO, G.; VANCHERI, F. The role of inflammation in cardiovascular disease. **International journal of molecular sciences**, 23, n. 21, p. 12906, 2022.

HOLLAN, I.; MERONI, P. L.; AHEARN, J. M.; TERVAERT, J. C. *et al.* Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmunity reviews**, 12, n. 10, p. 1004-1015, 2013.

KAUR, S.; WHITE, S.; BARTOLD, P. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. **Journal of dental research**, 92, n. 5, p. 399-408, 2013.

KONIG, M. F.; ABUSLEME, L.; REINHOLDT, J.; PALMER, R. J. *et al.* Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Science translational medicine**, 8, n. 369, p. 369ra176-369ra176, 2016.

LARVIN, H.; KANG, J.; AGGARWAL, V. R.; PAVITT, S. *et al.* Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical and experimental dental research**, 7, n. 1, p. 109-122, 2021.

LENG, Y.; HU, Q.; LING, Q.; YAO, X. *et al.* Periodontal disease is associated with the risk of cardiovascular disease independent of sex: A meta-analysis. **Frontiers in cardiovascular medicine**, 10, p. 1114927, 2023.

LINTON, M. F.; YANCEY, P. G.; DAVIES, S. S.; JEROME, W. G. *et al.* The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. **Endotext [Internet]**, 2019.

LOUTAN, L.; ALPIZAR-RODRIGUEZ, D.; COURVOISIER, D. S.; FINCKH, A. *et al.* Periodontal status correlates with anti-citrullinated protein antibodies in first-degree relatives of individuals with rheumatoid arthritis. **Journal of clinical periodontology**, 46, n. 7, p. 690-698, 2019.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.; HERNÁNDEZ-LEMUS, E. The Molecular Comorbidity Network of Periodontal Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, 25, n. 18, p. 10161, 2024.

MEUNE, C.; TOUZÉ, E.; TRINQUART, L.; ALLANORE, Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. **Archives of cardiovascular diseases**, 103, n. 4, p. 253-261, 2010.

MIKULS, T. R.; PAYNE, J. B.; YU, F.; THIELE, G. M. *et al.* Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & rheumatology**, 66, n. 5, p. 1090-1100, 2014.

OLSEN, I.; SINGHRAO, S. K.; POTEMPA, J. Citrullination as a plausible link to periodontitis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis and Alzheimer's disease. **Journal of oral microbiology**, 10, n. 1, p. 1487742, 2018.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **bmj**, 372, 2021.

PANEZAI, J.; GHAFAR, A.; ALTAMASH, M.; ÅBERG, M. *et al.* Periodontal disease augments cardiovascular disease risk biomarkers in rheumatoid arthritis. **Biomedicines**, 10, n. 3, p. 714, 2022.

PAVANELLI, A. L. R.; OLENSKI, M. B.; VICTORINO, M. C.; CIRELLI, J. A. *et al.* A Doença periodontal associada a artrite reumatoide, diabetes e doenças cardiovasculares: Revisão de literatura. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, 27, n. 1, p. 133-148, 2024.

PERES, M. A.; MACPHERSON, L. M.; WEYANT, R. J.; DALY, B. *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. **The Lancet**, 394, n. 10194, p. 249-260, 2019.

PETERS, M.; SYMMONS, D.; MCCAREY, D.; DIJKMANS, B. *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, 69, n. 2, p. 325-331, 2010.

POSADA-LÓPEZ, A.; DUQUE, J. D.; PINEDA-TAMAYO, R. A.; BEDOYA-GIRALDO, E. *et al.* Lack of association between periodontitis and rheumatoid arthritis. **Reumatología Clínica (English Edition)**, 19, n. 3, p. 123-129, 2023.

RAMOS, M. M. B.; DE MENDONÇA, M. R.; PELLIZZER, E. P.; OKAMOTO, A. C. *et al.* Associação entre a Doença Periodontal e Doenças Sistêmicas Crônicas-Revisão de Literatura. **Archives of Health Investigation**, 2, n. 1, 2013.

RENVERT, S.; BERGLUND, J. S.; PERSSON, G. R.; SÖDERLIN, M. K. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease in a population-based cross-sectional case-control study. **BMC rheumatology**, 4, p. 1-8, 2020.

SALAH, S.; HAMMAM, N.; RAZEK, M. R. A.; ISMAIL, N. M. *et al.* Association between periodontitis and cardiovascular health in rheumatoid arthritis patients: Prospective effect of periodontal treatment on cardiovascular risk. **The Egyptian Rheumatologist**, 45, n. 3, p. 255-260, 2023.

SANGALLI, L.; BANDAY, F.; SULLIVAN, A.; ANJUM, K. Systemic Factors Affecting Prognosis and Outcomes in Periodontal Disease. **Dental Clinics**, 68, n. 4, p. 571-602, 2024.

SANZ, M.; MARCO DEL CASTILLO, A.; JEPSEN, S.; GONZALEZ-JUANATEY, J. R. *et al.* Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. **Journal of clinical periodontology**, 47, n. 3, p. 268-288, 2020.

SOORY, M. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis and atherosclerosis: Novel paradigms in etiopathogeneses and management? **Open access rheumatology: research and reviews**, p. 1-16, 2010.

STEENLAND, K.; SCHUBAUER-BERIGAN, M.; VERMEULEN, R.; LUNN, R. *et al.* Risk of bias assessments and evidence syntheses for observational epidemiologic studies of environmental and occupational exposures: strengths and limitations. **Environmental health perspectives**, 128, n. 9, p. 095002, 2020.

STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. **SciELO Brasil**. 47: 189-197 p. 2018.

TADA, A.; TANO, R.; MIURA, H. The relationship between tooth loss and hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, 12, n. 1, p. 13311, 2022.

TALAPKO, J.; JUZBAŠIĆ, M.; MEŠTROVIĆ, T.; MATIJEVIĆ, T. *et al.* Aggregatibacter actinomycetemcomitans: From the oral cavity to the heart valves. **Microorganisms**, 12, n. 7, p. 1451, 2024.

VAN DER WOUDE, D.; VAN DER HELM-VAN, A. H. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best practice & research Clinical rheumatology**, 32, n. 2, p. 174-187, 2018.

VILLORIA, G. E.; FISCHER, R. G.; TINOCO, E. M.; MEYLE, J. *et al.* Periodontal disease: A systemic condition. **Periodontology 2000**, 2024.

XU, K.; YU, W.; LI, Y.; LI, Y. *et al.* Association between tooth loss and hypertension: A systematic review and meta-analysis. **Journal of dentistry**, 123, p. 104178, 2022.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA EM CADA BASE DE DADOS

Database	Search strategy	Results Feb 03 rd 2024
Medline / PubMed	("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis"[All Fields]) AND ("Periodontal Diseases"[MeSH Terms] OR "Periodontal Diseases"[All Fields] OR "Periodontal Disease"[All Fields] OR "Parodontosis"[All Fields] OR "Parodontoses"[All Fields] OR "Pyorrhea Alveolaris"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[Title/Abstract] OR "Periodontitides"[All Fields] OR "Pericementitis"[All Fields]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR "Cardiovascular Diseases"[All Fields] OR "Cardiovascular Disease"[All Fields] OR "Major Adverse Cardiac Events"[All Fields] OR "Cardiac Events"[All Fields] OR "Cardiac Event"[All Fields] OR "Adverse Cardiac Event"[All Fields] OR "Adverse Cardiac Events"[All Fields] OR "Cardiovascular"[Title/Abstract] OR "Vascular"[Title/Abstract] OR "Cardiac"[Title/Abstract] OR "Heart"[Title/Abstract])	203
Embase	('rheumatoid arthritis'/de OR 'rheumatoid arthritis') AND ('periodontal disease'/de OR 'periodontal diseases' OR 'periodontal disease' OR 'parodontosis' OR 'parodontoses' OR 'pyorrhea alveolaris' OR 'periodontitis'/de OR 'periodontitis':ti,ab,kw OR 'periodontitides' OR 'pericementitis' OR 'pericementitides') AND ('cardiovascular disease'/de OR 'cardiovascular diseases' OR 'cardiovascular disease' OR 'major adverse cardiac events' OR 'cardiac events' OR 'cardiac event' OR 'adverse cardiac event' OR 'adverse cardiac events' OR 'cardiovascular':ti,ab,kw OR 'vascular':ti,ab,kw OR 'cardiac':ti,ab,kw OR 'heart':ti,ab,kw)	344
Scopus	TITLE-ABS-KEY("Rheumatoid Arthritis") AND TITLE-ABS-KEY("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR Parodontosis OR Parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides) AND TITLE-ABS-KEY("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR Cardiovascular OR Vascular OR Cardiac OR Heart)	403
Web of Science	TS=("Rheumatoid Arthritis") AND TS=("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR Parodontosis OR Parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides) AND TS=("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR Cardiovascular OR Vascular OR Cardiac OR Heart)	246
Cochrane Library	("Rheumatoid Arthritis"):ti,ab,kw AND ("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR Parodontosis OR Parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides):ti,ab,kw AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event")	16

	Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR Cardiovascular OR Vascular OR Cardiac OR Heart):ti,ab,kw	
LILACS	("Rheumatoid Arthritis" OR "Artrite Reumatoide" OR "Artritis Reumatoide" OR "Artritis Reumatoidea" OR "poliartritis crônica primitiva") AND ("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR parodontosis OR parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR "Doenças Periodontais" OR "Doença Periodontal" OR paradontose OR parodontose OR "Piorreia Alveolar" OR "Enfermedades Periodontales" OR paradontosis OR "Piorrea Alveolar" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides OR Periodontite OR Pericementite) AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR cardiovascular OR vascular OR cardiac OR heart OR "Doenças Cardiovasculares" OR "Doenças do Aparelho Circulatório" OR "Eventos Cardíacos" OR "Eventos Cardíacos Adversos" OR "Eventos Cardíacos Adversos Maiores" OR "Eventos Cardíacos Adversos Principais" OR "Enfermedades Cardiovasculares" OR "Evento Cardíaco Adverso" OR "Eventos Cardiacos Adversos Mayores" OR "Eventos Cardiacos Adversos Principales" OR "acontecimiento adverso cardíaco" OR "acontecimientos adversos cardíacos" OR "acontecimientos adversos cardíacos graves" OR "acontecimientos cardíacos") AND (db:("LILACS"))	03
Scielo	("Rheumatoid Arthritis" OR "Artrite Reumatoide" OR "Artritis Reumatoide" OR "Artritis Reumatoidea" OR "poliartritis crônica primitiva") AND ("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR parodontosis OR parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR "Doenças Periodontais" OR "Doença Periodontal" OR paradontose OR parodontose OR "Piorreia Alveolar" OR "Enfermedades Periodontales" OR paradontosis OR "Piorrea Alveolar" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides OR Periodontite OR Pericementite) AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR cardiovascular OR vascular OR cardiac OR heart OR "Doenças Cardiovasculares" OR "Doenças do Aparelho Circulatório" OR "Eventos Cardíacos" OR "Eventos Cardíacos Adversos" OR "Eventos Cardíacos Adversos Maiores" OR "Eventos Cardíacos Adversos Principais" OR "Enfermedades Cardiovasculares" OR "Evento Cardíaco Adverso" OR "Eventos Cardiacos Adversos Mayores" OR "Eventos Cardiacos Adversos Principales" OR "acontecimiento adverso cardíaco" OR "acontecimientos adversos cardíacos" OR "acontecimientos adversos cardíacos graves" OR "acontecimientos cardíacos")	00
Livivo	("Rheumatoid Arthritis") AND ("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR Parodontosis OR Parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides) AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR Cardiovascular OR Vascular OR Cardiac OR Heart)	196
ProQuest Dissertation and Thesis	<i>noft("Rheumatoid Arthritis") AND noft("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR Parodontosis OR Parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR Periodontitis OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides) AND</i>	20

	<i>not("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR "Major Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Event" OR "Adverse Cardiac Events" OR Cardiovascular OR Vascular OR Cardiac OR Heart)</i>	
Google Scholar	<i>"Rheumatoid Arthritis" AND ("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Disease" OR Parodontosis OR Parodontoses OR "Pyorrhea Alveolaris" OR Periodontitis) AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease" OR Cardiovascular OR Vascular OR Cardiac OR Heart)</i>	100

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

Periodontitis and increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.

JOAO ARRUDA CAJAZEIRA NETO, Mirna Marques Bezerra, Fatima Regina Nunes de Sousa, Mateus Simplicio Araujo, Katia Linhares Lima Costa, Artur Barbosa Gomes

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

JOAO ARRUDA CAJAZEIRA NETO, Mirna Marques Bezerra, Fatima Regina Nunes de Sousa, Mateus Simplicio Araujo, Katia Linhares Lima Costa, Artur Barbosa Gomes. Periodontitis and increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.. PROSPERO 2024
Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024552063>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Periodontitis and increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.

Original language title

Periodontite e o aumento do risco cardiovascular na artrite reumatoide: uma revisão sistemática e metanálise.

Review objectives

Are patients with rheumatoid arthritis and periodontitis more likely to suffer a cardiovascular incident than those with rheumatoid arthritis but no periodontitis?

Keywords

Cardiovascular Diseases, Periodontitis, Rheumatoid Arthritis

SEARCHING AND SCREENING

Searches

We will search on the five electronic databases: MEDLINE through PubMed, Embase, Scopus, Web of Science and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS) through Virtual Health Library (BIREME), Cochrane Library, SciELO, Livivo. The search strategy will be based on controlled vocabulary (MeSH terms), synonyms, related terms, and free terms. No restrictions will be placed on the publication date or languages.

We will also hand-search the reference lists of all primary studies for additional relevant publications and the related articles link of each primary study included. We will explore the gray literature using the Google Scholar (i.e., the first 100 pages of the search) and dissertations and theses using the ProQuest Dissertations and OpenGrey.

Study design

We will include observational studies using the following designs: Cohort and case-control studies. Randomized and non-randomized clinical trials, animal studies, in vitro studies, case reports / case series, duplicate studies (studies conducted on the same subject by the same investigators but published in different journals), protocols, abstracts, reviews, or conference proceedings, opinion articles, correspondence, editorials, and letters will all be excluded.

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Rheumatoid arthritis (RA) is a prevalent chronic inflammatory disease that affects around 0.5 to 1% of the population. Aside from joint problems, RA is closely linked to other health issues, notably cardiovascular disease (CVD), which is the leading cause of death in RA patients (50% higher compared to the general population). Meanwhile, periodontitis (PE), a common disease that affects up to 15% of all adults and a third of adults over 50, has a well-established association with cardiovascular diseases. While the causal link between PE and CVD remains unclear, it is essential to understand the impact of periodontal diseases on cardiovascular health. The connection between RA and PE has been thoroughly studied due to their shared characteristics. In order to determine the potential relationship between rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis (PE), further studies are required. As a result, individuals with RA may benefit from more comprehensive screening for CV risk factors and targeted prevention strategies. Additionally, there is evidence linking both PE and CV disease, as well as RA and PE. Given the global significance of PE, CV disease, and RA, it is crucial to explore their potential associations through a systematic review with meta-analysis.

Population

Participants must be 18 or older and have been diagnosed with rheumatoid arthritis, according the ACR/EULAR 2010 criteria (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism)

Intervention(s) or exposure(s)

Patients diagnosed with periodontitis, according the 2018 Classification of Periodontal Health, Conditions, and Gum Diseases developed by the American Academy of Periodontology and the European Federation of Periodontology was used to diagnose periodontitis.

Comparator(s) or control(s)

Patients with rheumatoid arthritis but no periodontitis.

Context

Participants in the chosen studies must have been diagnosed with RA using the ACR/EULAR 2010 criteria (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism), with or without a clinical diagnosis of periodontitis. The 2018 Classification of Periodontal Health, Conditions, and Gum Diseases developed by the American Academy of Periodontology and the European Federation of Periodontology was used to diagnose periodontitis. Studies concentrating on individuals with comorbidities that may have an impact on PE and/or RA, studies conducted among populations with known coronary disease, studies without a clear definition of CVD, studies without accessible CVD risk, and studies lacking a diagnosis of either RA or PE will be excluded.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

The main outcome of this systematic review is an increase in cardiovascular risk.

Measures of effect

This review will only cover dichotomous outcomes, thus we will calculate the relative risk (RR) with a 95% confidence interval using the number of events and the total number of participants per group in cohort studies and odds ratio (OR) with a 95% confidence interval using the number of events and the total number of participants per group in case-control studies.

Additional outcomes

Mortality due to cardiovascular risk.

Measures of effect

Cohort studies: relative risk (RR) with a 95% confidence interval.

Case-control studies: odds ratio (OR) and 95% confidence interval.

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding)

Duplicates will be removed. Following the elimination of these, the real study selection will occur in two steps. The first stage will involve screening the titles and summaries of research based on the eligibility criteria. The second selection stage will involve analyzing the complete text of papers that were previously selected as eligible in the first round. Following screening, full texts will be reviewed to determine eligibility for the study. The evaluation analysis will be carried out separately by two researchers in each of the two steps of selecting eligible studies. Disagreements will be handled by debate and a decision made by a third examiner. The information from the primary studies included in the systematic review will then be retrieved and stored in a table created by the researchers to collect data from the studies, with the goal of extracting, organizing, and summarizing the material. The following data will be collected: Title, Authors, Researchers doing the evaluation Type of study, date of evaluation, source, location of publication, date of publication, Inclusion criteria, sample size, and follow-up period. Responding to the research question, Evaluation of Study Quality, Summary, Analysis, and Observations

Risk of bias (quality) assessment

Two researchers will use the Risk of Bias tool 2 (ROB2) to assess the methodological quality of the included studies, following the guidelines outlined in Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Each report will analyze the following domains: (1) Random sequence generation; (2) allocation concealment; (3) participant and personnel blinding; (4) blinding of outcome assessment; (5) selective reporting of outcomes; (6) incomplete outcome data; and (7) other biases. The research will then be classified as "high risk," "low risk," or "uncertain risk". Disagreements will be handled by debate among all scholars involved in the project. The study authors will be contacted to clarify any issues and request missing material.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

The general inverse variance approach will be used to combine the individual association measures. For every effect estimate in the RevMan calculator, the RR record and its standard error will be determined using the adjusted 95% confidence intervals. Cochran's Q test, the I^2 statistic, and a visual examination of the overlap of CIs in the forest plot will be used to determine the degree of heterogeneity in each comparison. In the event that the meta-analysis contains 10 or more papers, a visual assessment of a funnel plot will be used

to determine whether publication bias is present. Review Manager 5.4 will be used for all statistical analysis.

Analysis of subgroups or subsets

None

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Mr JOAO ARRUDA CAJAZEIRA NETO, UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARA
- Dr Mirna Marques Bezerra, Federal University of Ceara
- Dr Fatima Regina Nunes de Sousa, Federal University of Piaui
- Mr Mateus Simplicio Araujo, University Federal of Ceara
- Katia Linhares Lima Costa, Federal University of Ceara
- Artur Barbosa Gomes, University Federal of Piaui

Review affiliation

UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARA

Funding source

No financing.

Named contact

JOAO ARRUDA CAJAZEIRA NETO. 100, Cmte. Maurocélío Rocha Pontes avenue, Sobral, Ceara, 62042-250, Brazil
jarrudacneto@gmail.com

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 01 May 2024. End date: 01 March 2025

Date of first submission to PROSPERO

28 May 2024

Date of registration in PROSPERO

08 June 2024

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work	✓	
Formal searching/study identification	✓	
Screening search results against inclusion criteria	✓	
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

PROSPERO version history

- Version 1.1 published on 08 Jun 2024
- Version 1.0 published on 08 Jun 2024

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Medical Subject Headings

Arthritis, Rheumatoid; Cardiovascular Diseases; Heart Disease Risk Factors; Humans; Periodontitis; Risk Factors

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact