

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS NA FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO NARRATIVA DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E MICROBIANOS NA INTERFACE PERIODONTITE/ARTRITE REUMATOIDE

Trabalho submetido por
Marine Flavy Victorine FABLET
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2026

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS NA FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO NARRATIVA DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E MICROBIANOS NA INTERFACE PERIODONTITE/ARTRITE REUMATOIDE

Trabalho submetido por
Marine Flavy Victorine FABLET
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Doutor José Manuel Feliz

julho de 2026

DEDICATÓRIA

A Deus, com profunda gratidão por todas as bênçãos concedidas. Entrego-Te este trabalho e todo o caminho que me conduziu até aqui. Que os passos que ainda tenho pela frente sejam sempre guiados pela Tua luz e pela Tua vontade.

Sem Ti, nada teria germinado – nem o sonho, nem a força, nem o caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Doutor José Manuel Feliz, pela confiança que depositou em mim ao permitir-me desenvolver um tema que me era particularmente caro, pela sua disponibilidade, paciência e orientação ao longo de todo este trabalho.

À mes parents, aucun mot ne saurait réellement traduire toute la reconnaissance que je vous porte. Vous avez cru en moi bien avant que je n'y croie moi-même, et c'est grâce à vous que j'ai osé partir pour construire celle que je suis devenue. Merci de m'avoir transmis de si belles valeurs qui ont été le fil conducteur de ma vie et de ce travail. Merci pour tout ce que les mots ne sauront jamais exprimer. Cette réussite est aussi la vôtre.

À ma mère, pour ton amour inconditionnel, ta douceur et ton écoute. Merci pour tes appels qui ont tant de fois illuminé mes journées. Ton soutien et tes encouragements ont été un refuge précieux tout au long de ce parcours. Tu m'as appris à persévérer et à ne jamais renoncer ; ce travail te doit beaucoup.

À mon père, pour ta présence rassurante, ta confiance et l'exemple que tu as toujours été pour moi. Merci pour tes conseils, ton soutien et pour le sentiment de sécurité que tu m'as toujours offert. J'espère te rendre aujourd'hui un peu de la fierté que tu m'as toujours témoignée.

À mes frères et sœurs, Hugo, Emma et Léna, je rentre enfin ! Merci pour tous les moments partagés ; les rires, les encouragements et votre présence à mes côtés. Même lorsque la distance nous séparait, vous avez contribué à rendre ce parcours plus léger et plus beau. Je suis heureuse de partager cette étape de ma vie avec vous.

À mes grands-parents, pour votre affection, votre sagesse et l'intérêt que vous avez toujours porté à mes études. Votre fierté et vos encouragements ont été une source de motivation tout au long de mon parcours.

A mi novio, por tu cariño, tu paciencia y por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba. Gracias por llegar a mi vida y acompañarme durante una de las etapas más importantes de mi camino. Tu apoyo, tu alegría y tu presencia hicieron más ligeros los días difíciles y más felices los momentos de éxito. Este

logro también lleva una pequeña parte de ti, porque tu amor y tu compañía hicieron este camino más fácil y mucho más bonito.

À Maelwenn et Neil, merci pour votre présence, votre soutien et tous les moments partagés au cours de ces cinq années. Vous avez occupé une place particulière dans cette aventure et dans ma vie au Portugal. Bien plus que des amies, vous avez été une véritable deuxième famille loin de chez moi. Je suis profondément reconnaissante d'avoir grandi et évolué à vos côtés.

À mes amies, Clémence, Elise, Léa, Zoé, Margot, Framboise, Anaïs, Laura et Célia, merci pour votre présence, votre amitié et tous les moments partagés au fil de ces années. Que nos chemins se soient croisés en France, au Portugal ou ailleurs, chacun d'entre vous a contribué à rendre cette aventure plus belle. Vos encouragements, votre soutien et les souvenirs que nous avons construits ensemble ont occupé une place précieuse dans ce parcours. Ces années n'auraient sans aucun doute pas eu la même saveur sans vous. Merci d'en avoir fait partie.

RESUMO

A inter-relação entre doenças orais inflamatórias e doenças autoimunes sistêmicas tem ganho crescente destaque na literatura científica, sendo a possível ligação entre a periodontite e a artrite reumatoide (AR) uma das mais estudadas. Ambas as patologias partilham mecanismos inflamatórios e imunológicos comuns, que podem contribuir para a progressão mútua das doenças.

A bactéria *Porphyromonas gingivalis* tem sido amplamente investigada pela sua participação na etiopatogenia destas condições. A evidência demonstra que a exposição a *P. gingivalis* está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de AR, principalmente devido à sua capacidade de promover processos de citrulinização mediados por enzimas bacterianas, favorecendo a formação de autoanticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) e a subsequente quebra da tolerância imunológica.

Revisões sistemáticas recentes reforçam a associação entre a doença periodontal, *P. gingivalis* e a atividade inflamatória da AR, mostrando que o tratamento periodontal adequado pode reduzir marcadores inflamatórios sistêmicos em doentes com AR, o que destaca a relevância clínica desta interação.

Além disso, estudos imunopatogénicos demonstram que *P. gingivalis* pode intensificar respostas inflamatórias e modular negativamente a imunidade do hospedeiro, reforçando o papel do microbiota oral como potencial fator de risco e de modulação da AR.

Por fim, a presença de anticorpos específicos contra *P. gingivalis* em indivíduos com risco aumentado de AR, associada a biomarcadores precoces da doença, sugere um potencial valor prognóstico da vigilância microbiana e reforça a pertinência científica desta área de investigação.

Em conjunto, estas evidências sustentam a hipótese de uma interação bidirecional complexa entre os mecanismos microbianos e imunológicos que interligam a periodontite e a artrite reumatoide, sublinhando a importância de compreender esta relação para o avanço do diagnóstico, da prevenção e da abordagem clínica integrada das doenças inflamatórias crónicas.

PALAVRAS-CHAVE: Periodontite, Artrite reumatoide, *Porphyromonas gingivalis*, Microbiota oral

ABSTRACT

The interrelationship between inflammatory oral diseases and systemic autoimmune diseases has gained increasing prominence in the scientific literature, with the possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis (RA) being one of the most extensively studied. Both pathologies share common inflammatory and immunological mechanisms, which may contribute to the mutual progression of the diseases.

The bacterium *Porphyromonas gingivalis* has been widely investigated for its involvement in the etiopathogenesis of these conditions. Evidence shows that exposure to *P. gingivalis* is associated with an increased risk of developing RA, mainly due to its ability to promote citrullination processes mediated by bacterial enzymes, favouring the formation of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and the subsequent breakdown of immune tolerance.

Recent systematic reviews reinforce the association between periodontal disease, *P. gingivalis* and RA inflammatory activity, showing that appropriate periodontal treatment can reduce systemic inflammatory markers in patients with RA, highlighting the clinical relevance of this interaction.

Furthermore, immunopathogenic studies demonstrate that *P. gingivalis* can intensify inflammatory responses and negatively modulate host immunity, reinforcing the role of the oral microbiota as a potential risk and modulatory factor for RA.

Lastly, the presence of specific antibodies against *P. gingivalis* in individuals with increased risk of RA, associated with early biomarkers of the disease, suggests a potential prognostic value of microbial surveillance and reinforces the scientific relevance of this research area.

Taken together, this evidence supports the hypothesis of a complex bidirectional interaction between microbial and immunological mechanisms linking periodontitis and rheumatoid arthritis, underlining the importance of understanding this relationship for advancing diagnosis, prevention and integrated clinical management of chronic inflammatory diseases.

KEYWORDS : Periodontitis, Rheumatoid arthritis, *Porphyromonas gingivalis*, Oral microbiota

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO E RELEVÂNCIA CLÍNICA	19
1.2	ASSOCIAÇÃO BIDIRECIONAL E ENQUADRAMENTO EPIDEMIOLÓGICO	19
1.3	NOTA METODOLÓGICA	20
1.4	OBJETIVOS E QUESTÕES ORIENTADORAS DA REVISÃO	22
2	DESENVOLVIMENTO	23
2.1	ARTRITE REUMATOIDE	23
2.1.1	<i>Definição e critérios de diagnóstico</i>	23
2.1.2	<i>Autoanticorpos: ACPA, fator reumatoide e IgA-ACPA</i>	24
2.1.3	<i>Fase pré-clínica (“at-risk”)</i>	26
2.1.4	<i>Fisiopatologia imunológica</i>	28
2.2	PERIODONTITE	31
2.2.1	<i>Definição</i>	31
2.2.2	<i>Classificação</i>	32
2.2.3	<i>Microbiota oral e disbiose periodontal</i>	34
2.2.4	<i>Fisiopatologia da doença periodontal</i>	36
2.3	PORPHYROMONAS GINGIVALIS	40
2.3.1	<i>Características biológicas gerais</i>	40
2.3.2	<i>Fatores de virulência</i>	41
2.3.2.1	<i>Gingipaínas</i>	41
2.3.2.2	<i>Lipopolissacarídeo</i>	42
2.3.2.3	<i>Vesículas de membrana externa</i>	43
2.3.3	<i>PPAD e citrulinização de proteínas</i>	44
2.3.4	<i>Modulação imunitária induzida por P. gingivalis</i>	46

2.3.5	<i>Sinergia com outros patógenos periodontais.....</i>	48
2.3.5.1	<i>Organização do biofilme e interações sinérgicas</i>	48
2.3.5.2	<i>Patógenos periodontais e mecanismos de citrulinização</i>	49
2.3.5.3	<i>Implicações para a interface periodontite-AR.....</i>	52
2.4	MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E MICROBIANOS NA INTERFACE PERIODONTITE-AR	54
2.4.1	<i>Eixo mucosa-articulação.....</i>	54
2.4.2	<i>Da citrulinização periodontal à autoimunidade sistémica</i>	56
2.4.3	<i>Alterações do microbiota oral na artrite reumatoide</i>	58
2.4.4	<i>NETose como mecanismo de amplificação autoimune</i>	59
2.4.5	<i>Vias IL-6 e IL-17 como mediadores partilhados</i>	61
2.4.6	<i>Translocação bacteriana e deteção de DNA bacteriano em articulações.....</i>	62
2.5	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS	64
2.5.1	<i>Periodontite como fator de risco modificável para artrite reumatoide.....</i>	64
2.5.2	<i>Relação entre severidade da periodontite e atividade da artrite reumatoide.....</i>	65
2.5.3	<i>Impacto do tratamento periodontal na inflamação sistémica e nos marcadores da artrite reumatoide.....</i>	67
2.5.4	<i>Estratégias de prevenção periodontal em doentes com artrite reumatoide.....</i>	69
2.5.4.1	<i>Justificação biológica e clínica da prevenção periodontal</i>	69
2.5.4.2	<i>Prevenção primária e controlo do biofilme oral</i>	69
2.5.4.3	<i>Prevenção secundária e integração terapêutica</i>	70
2.5.5	<i>Abordagem terapêutica periodontal individualizada em doentes com artrite reumatoide.....</i>	70

2.5.6	<i>Integração entre medicina dentária e reumatologia na gestão da artrite reumatoide.....</i>	73
2.6	CONTROVÉRSIAS, LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	75
2.6.1	<i>Resultados discordantes na literatura.....</i>	75
2.6.2	<i>Limitações metodológicas relacionadas com as definições operacionais</i>	76
2.6.3	<i>Fatores de confusão e variabilidade geográfica e populacional</i>	76
2.6.4	<i>Limitações dos estudos de intervenção periodontal</i>	77
2.6.5	<i>Análise da causalidade: aplicação dos critérios de Bradford Hill....</i>	78
2.6.6	<i>Perspetivas de investigação futura</i>	82
3	CONCLUSÃO	85
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
	ANEXOS	
	ANEXO A – DISTRIBUIÇÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	
	ANEXO B – SÍNTESE CRÍTICA GLOBAL DA EVIDÊNCIA.....	
	ANEXO C – PRINCIPAIS ARTIGOS UTILIZADOS NA REVISÃO	
	ANEXO D – LICENÇAS E AUTORIZAÇÕES	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Progressão da doença periodontal desde a saúde periodontal até à periodontite, destacando o papel da disbiose microbiana e da resposta inflamatória do hospedeiro. Adaptado de Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. Front Immunol. 2021;12;742925. © Os autores. Licença CC BY 4.0. Modificações: tradução para português, adaptação gráfica e adição de informação complementar pelo autor.32

Figura 2- Papel do eixo Th17IL-17 na destruição dos tecidos periodontais. A IL-17 produzida pelas células Th17 atua sobre fibroblastos, células epiteliais gengivais e células endoteliais, promovendo a expressão de MMP e RANKL, inibição de OPG e amplificação da inflamação local, culminando na destruição tecidular e na reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Adaptado de: Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. Front Immunol. 2021;12;742925. © 2021 Os autores. Licença CC BY 4.0. Modificações: tradução para português, adaptação gráfica e reorganização esquemática pelo autor.38

ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1- Estadiamento da periodontite: gravidade, complexidade e extensão/distribuição. Reproduzido e traduzido com autorização de: Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Clin Periodontol. 2018;89(Suppl 1):S159-S172. © Wiley, licença nº6233710809481.</i>	<i>33</i>
<i>Tabela 2- Graduação da periodontite: critérios primários, secundários e fatores de risco modificadores. Reproduzido e traduzido com autorização de: Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Clin Periodontol. 2018;89(Suppl 1):S159-S172. © Wiley, licença nº6233710809481.</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 3- Comparação dos mecanismos de citrulinização mediados por P. gingivalis (PPAD) e A. actinomycetemcomitans (LtxA). Elaborado pelo autor com base em Potempa et al. (2017), Gómez-bañuelos et al. (2019) e König et al. (2016).....</i>	<i>51</i>
<i>Tabela 4- Avaliação da associação entre periodontite, Porphyromonas gingivalis e artrite reumatoide segundo os critérios de Bradford Hill. Elaboração própria com base em Hill (95).....</i>	<i>81</i>
<i>Tabela A1- Distribuição temática dos estudos incluídos na revisão</i>	
<i>Tabela B1- Robustez global da evidência científica</i>	
<i>Tabela C1- Principais estudos utilizados na revisão narrativa sobre P. gingivalis e artrite reumatoide</i>	

LISTA DE ABREVIATURAS

16S rRNA = *16S ribossomal RNA* = RNA ribossômico 16S

ACPA = *Anti-citrullinated protein antibodies* = Anticorpos anti-proteínas citrulinadas

ACR/EULAR = *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* = Colégio Americano de Reumatologia/Aliança Europeia de Associações de Reumatologia

Anti-CCP = *Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* = Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos

Anti-TNF = *Anti-tumor necrosis factor* = Anti-fator de necrose tumoral

AR = *rheumatoid arthritis* = Artrite reumatoide

BOP = *Bleeding on probing* = Sangramento à sondagem

C3 = *Complement component 3* = Componente 3 do sistema complemento

C4 = *Complement component 4* = Componente 4 do sistema complemento

C5 = *Complement component 5* = Componente 5 do sistema complemento

C4BP = *C4b-binding protein* = Proteína ligadora de C4b

C5aR = *C5a receptor* = Recetor de C5a

CAL = *Clinical attachment level* = Nível clínico de inserção

DAS28 = *Disease Activity Score 28* = Índice de atividade da doença em 28 articulações

DMARD = *Disease-modifying antirheumatic drugs* = Fármacos modificadores da doença reumática

EFP = *European Federation of Periodontology* = Federação Europeia de Periodontologia

FLS = *Fibroblast-like synoviocytes* = Sinoviócitos semelhantes a fibroblastos

FR = *Rheumatoid factor* = Fator reumatoide

GBD = *Global Burden of Disease* = Carga Global da Doença

GM-CSF = *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* = Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos

HLA = *Human leukocyte antigen* = Antígeno leucocitário humano

HLA-DRB1 = *Human Leukocyte Antigen DRB1* = Antígeno Leucocitário Humano DRB1

IFN- γ = *Interferon gamma* = Interferão gama

IgA = *Immunoglobulin A* = Imunoglobulina A

IgA-ACPA = *IgA anti-citrullinated protein antibodies* = Anticorpos anti-proteínas citrulinadas do tipo IgA

IgG = *Immunoglobulin G* = Imunoglobulina G

IL = *Interleukin* = Interleucina

JAK = *Janus kinase* = Janus quinase

JAK/STAT = *Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription* = Janus quinase/Transdutor de sinal e ativador da transcrição

Kgp = *Lysine-specific gingipain* = Gingipaína específica para lisina

LPS = *Lipopolysaccharide* = Lipopolissacarídeo

LtxA = *Leukotoxin 1* = Leucotoxina A

MAPK = *Mitogen-activated protein kinases* = Proteínas quinases ativadas por mitógenos

MMP = *Matrix metalloproteinases* = Metaloproteinases da matriz

MMP-8 = *Matrix metalloproteinase-8* = Metaloproteinase da matriz 8

MyD88 = *Myeloid differentiation primary response protein 88* = Proteína da resposta primária de diferenciação mieloide 88

NET = *Neutrophil extracellular traps* = Armadilhas extracelulares dos neutrófilos

NETose = *Neutrophil extracellular trap formation* = Formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos

NF-κB = *Nuclear factor kappa B* = Fator nuclear kappa B

OMV = *Outer membrane vesicles* = Vesículas da membrana externa

OPG = *Osteoprotegerin* = Osteoprotegerina

PAD = *Peptidylarginine deiminase* = Peptidilarginina deiminase

PAD2 = *Peptidylarginine deiminase 2* = Peptidilarginina deiminase 2

PAD4 = *Peptidylarginine deiminase 4* = Peptidilarginina deiminase 4

PAMP = *Pathogen-associated molecular patterns* = Padrões moleculares associados a patógenos

PCR = *C-reactive protein* = Proteína C-reativa

PGE₂ = *Prostaglandin E2* = Prostaglandina E2

PPAD = *Porphyromonas peptidylarginine deiminase* = Peptidilarginina deiminase de *Porphyromonas gingivalis*

PPD = *Probing pocket depth* = Profundidade de sondagem

PSD = Polymicrobial synergy and dysbiosis = Sinergia polimicrobiana e disbiose

RANK = *Receptor activator of nuclear factor kappa B* = Receptor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL = *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* = Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B

RgpA = *Arginine-specific gingipain A* = Gingipaína específica para arginina A

RgpB = *Arginine-specific gingipain B* = Gingipaína específica para arginina B

T CD4⁺ = *CD4⁺ lymphocytes* = Linfócitos T CD4⁺

Tfh = *T follicular helper cells* = Células T auxiliares foliculares

Th1 = *T helper 1 cells* = Células T auxiliares 1

Th17 = *T helper 17 cells* = Células T auxiliares 17

TLR2 = *Toll-like receptor 2* = Receptor tipo Toll 2

TLR4 = *Toll-like receptor 4* = Receptor tipo Toll 4

TNF- α = *Tumor necrosis factor α* = Fator de necrose tumoral α

Treg = *Regulatory T cells* = Células T reguladoras

VHS = *Erythrocyte sedimentation rate* = Velocidade de sedimentação eritrocitária

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E RELEVÂNCIA CLÍNICA

A periodontite e a artrite reumatoide (AR) constituem duas doenças inflamatórias crônicas de elevada prevalência, caracterizadas por uma resposta inflamatória persistente e por um impacto clínico significativo na saúde dos indivíduos afetados.

Embora afetem tecidos distintos, os tecidos de suporte dentário na periodontite, e a membrana sinovial na AR, ambas as patologias partilham mecanismos imunológicos fundamentais, nomeadamente a ativação persistente de mecanismos imunitários inatos e adaptativos, a produção de mediadores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-17 (IL-17), e a destruição progressiva dos tecidos-alvo (1,2).

A saúde oral é hoje amplamente reconhecida como uma componente indissociável da saúde sistémica global. A periodontite integra o grupo das doenças inflamatórias crônicas não transmissíveis e tem sido progressivamente identificada como uma fonte potencial de inflamação sistémica, capaz de modular respostas imunitárias envolvidas na patogénese de diversas patologias sistémicas, incluindo a AR (3). Esta perspetiva fundamenta a análise integrada das duas condições e justifica o interesse científico e clínico crescente na sua inter-relação (1,2).

1.2 ASSOCIAÇÃO BIDIRECIONAL E ENQUADRAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

Do ponto de vista epidemiológico, ambas as doenças constituem um desafio de saúde pública de primeira ordem. A AR apresenta uma prevalência estimada entre 0.5% e 1% (4) na população adulta a nível mundial, afetando predominantemente o sexo feminino (razão mulher:homem de 2-3:1), com início mais frequente entre os 40 e 60 anos. Entre os principais fatores de risco identificados destacam-se o tabagismo e a presença de alelos do antígeno leucocitário humano DRB1 (HLA-DRB1) portadores do *shared epitope*, que representam os principais fatores de risco (4–8). A periodontite grave afetou aproximadamente 1.07 mil milhões de indivíduos em 2021, com uma prevalência global padronizada por idade de 12.5%, sendo mais frequente em populações adultas e idosas e em contextos socioeconómicos desfavorecidos

(9,10). A elevada frequência de coexistência destas duas condições, associada à ativação de vias inflamatórias comuns, constitui o ponto de partida para a hipótese da sua inter-relação bidirecional (1,2).

A relação entre a periodontite e a AR tem suscitado crescente interesse científico nas últimas décadas. Estudos observacionais indicam que indivíduos com AR apresentam maior prevalência e severidade de periodontite quando comparados com populações sem doença reumática, mesmo após ajustamento para fatores de confusão clássicos, como idade, sexo e hábitos tabágicos (1,11). De forma consistente, meta-análises confirmam a existência de uma associação estatisticamente significativa entre ambas as patologias, e dados longitudinais sugerem que a periodontite pode anteceder o aparecimento da AR, estando associada a um risco aumentado do seu desenvolvimento (1,2,12). Esta hipótese é reforçada por estudos de randomização mendeliana, que apontam para uma associação potencialmente causal, independente de fatores ambientais confundidores (13).

Em sentido inverso, a inflamação sistémica crónica característica da AR, associada à disfunção imunitária e à utilização de terapêuticas imunomoduladoras, pode comprometer os mecanismos de defesa do hospedeiro ao nível periodontal, contribuindo para maior inflamação gengival, profundidades de sondagem aumentadas e alterações do microbiota oral (1,14). Esta bidirecionalidade é sustentada por mecanismos biológicos comuns, incluindo processos de citrulinização de proteínas, produção de anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA), ativação imunitária ao nível das mucosas e disseminação sistémica de mediadores inflamatórios (5,11,15), que são analisados em detalhe nas secções 2.3 e 2.4 da presente revisão.

1.3 NOTA METODOLÓGICA

A presente tese consiste numa revisão narrativa da literatura científica, orientada para a análise crítica e integrativa do papel de *P. gingivalis* na fisiopatologia da AR, com particular enfoque nos mecanismos imunológicos e microbianos subjacentes à interface entre periodontite e AR. A opção por este formato justifica-se pela natureza multidisciplinar e mecanística do tema: o objetivo não é responder a uma questão clínica binária passível de síntese quantitativa, mas antes integrar e interpretar criticamente dados provenientes de domínios distintos – microbiologia,

imunologia, periodontologia e reumatologia – de forma a construir uma visão coerente e atualizada dos processos em causa. A revisão narrativa oferece, neste contexto, a flexibilidade analítica e interpretativa adequada à complexidade conceptual e interdisciplinar do tema.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre outubro e novembro de 2025, recorrendo às bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus e Cochrane Library. Os termos de pesquisa utilizados — "*Porphyromonas gingivalis*", "periodontite", "artrite reumatoide" e "microbiota oral" — foram combinados através dos operadores booleanos AND e OR, em português e em inglês, de forma a maximizar a abrangência e a especificidade dos resultados. Foram considerados artigos disponíveis em inglês, português, francês e espanhol.

A seleção da literatura orientou-se por critérios de relevância temática, qualidade metodológica e contributo científico para a compreensão da interface periodontite-AR. Foram privilegiados estudos publicados nos últimos 10 a 15 anos, incluindo artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, consensos científicos e relatos de caso de relevância clínica. Trabalhos mais antigos foram igualmente considerados quando constituem referências seminais do domínio. Foram excluídos resumos de congressos, literatura cinzenta não indexada e artigos sem acesso ao texto completo. A informação selecionada foi sintetizada de forma crítica e comparativa, organizada por domínio temático, sem recurso a meta-análise estatística, atendendo à heterogeneidade metodológica dos estudos identificados.

Este trabalho alinha-se com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), em particular o ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), ao contribuir para a melhoria da saúde oral e sistémica; o ODS 4 (Educação de Qualidade), através da disseminação científica e da formação baseada em evidência; e o ODS 17 (Parcerias), ao promover a cooperação interdisciplinar entre a medicina dentária, a imunologia e a reumatologia.

1.4 OBJETIVOS E QUESTÕES ORIENTADORAS DA REVISÃO

A presente revisão narrativa tem como objetivo geral analisar criticamente o papel de *Porphyromonas gingivalis* na fisiopatologia da artrite reumatoide, explorando os mecanismos microbiológicos e imunológicos que sustentam a interface entre a periodontite e a artrite reumatoide, bem como as suas potenciais implicações clínicas e terapêuticas.

Para atingir este objetivo geral, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Caracterizar os principais mecanismos imunopatológicos envolvidos na artrite reumatoide e na periodontite.
- Analisar os fatores de virulência de *Porphyromonas gingivalis* relevantes para a modulação da resposta imunitária do hospedeiro.
- Avaliar o papel da citrulinização proteica, da NETose e das respostas autoimunes mediadas por ACPA na ligação biológica entre periodontite e artrite reumatoide.
- Examinar criticamente a evidência científica que sustenta a associação entre *P. gingivalis*, periodontite e artrite reumatoide.
- Discutir as implicações clínicas da saúde periodontal na prevenção e gestão da artrite reumatoide.
- Identificar limitações do conhecimento atual e prioridades para investigação futura nesta área.

Com base nestes objetivos, a presente revisão procura responder às seguintes questões orientadoras:

- Quais os mecanismos microbiológicos e imunológicos que sustentam a associação entre a periodontite e a artrite reumatoide?
- De que forma *Porphyromonas gingivalis* pode contribuir para a quebra da tolerância imunológica e para a produção de autoanticorpos característicos da artrite reumatoide?
- Qual a robustez da evidência científica atualmente disponível relativamente ao papel de *P. gingivalis* na patogénese da artrite reumatoide?
- Poderá a prevenção e o tratamento da periodontite constituir uma estratégia complementar na abordagem clínica de doentes com artrite reumatoide?

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ARTRITE REUMATOIDE

2.1.1 Definição e critérios de diagnóstico

A AR constitui uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes, cuja principal expressão clínica reside na inflamação sustentada do tecido sinovial. Esta inflamação persistente desencadeia um processo progressivo de degradação articular, afetando a cartilagem e o osso subcondral, e culminando frequentemente numa incapacidade funcional significativa quando não tratada atempadamente. Clinicamente, manifesta-se por uma poliartrite inflamatória sistêmica, associada a dor, tumefação e rigidez matinal prolongada, podendo evoluir para deformidades articulares irreversíveis quando não tratada precocemente. A dimensão da AR ultrapassa o envolvimento articular, uma vez que a atividade inflamatória sistêmica subjacente pode traduzir-se em manifestações clínicas à distância, incluindo complicações vasculares, pulmonares e metabólicas, que contribuem de forma independente para a morbimortalidade dos doentes (16,17).

A definição contemporânea da AR assenta não apenas em critérios clínicos, mas também em fundamentos imunológicos bem estabelecidos. Do ponto de vista imunológico, a AR caracteriza-se pela presença de autoanticorpos dirigidos contra determinantes moleculares próprios, em particular o fator reumatoide (FR), que reconhece imunoglobulinas G (IgG), e os ACPA, dirigidos contra proteínas citrulinadas, cuja deteção precoce tem relevância diagnóstica e prognóstica. Estes autoanticorpos, juntamente com a ativação sustentada de vias inflamatórias mediadas por citocinas e células do sistema imunitário inato e adaptativo, justificam a integração de parâmetros serológicos e inflamatórios na abordagem diagnóstica da AR (17,18). Assim, a definição da doença reflete a convergência entre manifestações clínicas, atividade inflamatória sistêmica e autoimunidade.

Com o objetivo de uniformizar a identificação dos doentes e permitir a comparação entre estudos, foram desenvolvidos sistemas de classificação internacionais, sendo os critérios ACR/EULAR de 2010 os mais amplamente utilizados na prática clínica e na investigação (17). Estes critérios baseiam-se num sistema de pontuação que integra quatro domínios principais: o número e o tipo de articulações

afetadas, a presença de autoanticorpos (ACPA e FR), os reagentes de fase aguda (proteína C-reativa (PCR) e velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS)) e a duração dos sintomas. A sua conceção teve como principal finalidade identificar precocemente doentes com elevado risco de desenvolver uma doença persistente e erosiva, mesmo em fases iniciais de apresentação clínica (19).

Apesar da sua utilidade, o desempenho dos critérios ACR/EULAR deve ser interpretada à luz do contexto clínico, particularmente na fase de artrite precoce. Em alguns doentes, especialmente nas fases mais precoces da doença, os critérios podem ainda não ser plenamente cumpridos, dando origem a conceitos como artrite precoce (*early arthritis*) ou artrite indiferenciada (20,21). Embora os critérios de 2010 apresentem uma sensibilidade superior para a identificação precoce da AR em comparação com classificações anteriores, permanecem limitações na sua aplicação clínica, nomeadamente na artrite precoce indiferenciada, onde a ausência de autoanticorpos ou a apresentação oligoarticular podem dificultar a classificação e conduzir a subdiagnóstico ou sobrediagnóstico (19,20).

Neste enquadramento, as recomendações clínicas atuais enfatizam a importância de uma estratégia de diagnóstico precoce integrada, baseada na avaliação clínica global do doente e não exclusivamente na aplicação rígida dos critérios de classificação. O reconhecimento atempado dos sintomas, a referência precoce ao reumatologista e a implementação rápida de uma estratégia terapêutica do tipo *treat-to-target* são considerados determinantes fundamentais para a prevenção da progressão estrutural e para a melhoria do prognóstico funcional a longo prazo. Assim, os critérios de classificação devem ser entendidos como ferramentas de apoio à decisão clínica, integradas numa abordagem diagnóstica abrangente e dinâmica (22,23).

2.1.2 Autoanticorpos: ACPA, fator reumatoide e IgA-ACPA

A AR caracteriza-se pela produção de autoanticorpos que desempenham um papel central tanto no diagnóstico como na evolução da doença. Entre estes, destacam-se o FR e os ACPA, que refletem mecanismos distintos de perda de tolerância imunológica (16,24). O FR é um autoanticorpo presente numa proporção significativa de doentes com AR, embora com especificidade limitada para o diagnóstico, podendo ser detetado noutras condições inflamatórias e infecciosas (16).

Em contraste, os ACPA reconhecem epítomos resultantes da citrulinização de proteínas e apresentam uma especificidade muito elevada para a AR, sendo frequentemente associados a formas mais graves e erosivas da doença. A coexistência de FR e ACPA correlaciona-se com um risco acrescido de AR persistente e destrutiva, reforçando o seu valor prognóstico e a sua relevância clínica (16,24).

Os ACPA têm origem num processo de desaminação de resíduos de arginina, catalisado pelas enzimas peptidilarginina deiminases (PAD), que gera proteínas citrulinadas com potencial antigénico em indivíduos geneticamente suscetíveis (24,25). Em indivíduos geneticamente suscetíveis, este processo pode conduzir a uma perda de tolerância imunológica e promover respostas autoimunes dirigidas contra proteínas citrulinadas (25). Para além do seu valor diagnóstico, os ACPA exercem funções efectoras diretas na articulação, nomeadamente através da indução da osteoclastogénese, da amplificação das cascatas inflamatórias mediadas por citocinas e da contribuição para a erosão da cartilagem e do osso subcondral (24). Alguns estudos sugerem ainda que estímulos microbianos capazes de induzir citrulinização, incluindo a ação da PPAD de *P. gingivalis*, podem contribuir para a iniciação destas respostas autoimunes, estabelecendo uma ligação potencial entre ambientes mucosos e autoimunidade sistémica (24,25).

Do ponto de vista clínico, os ACPA representam um dos marcadores mais robustos da AR, apresentando elevada especificidade e podendo ser detetados vários anos antes do aparecimento dos sintomas articulares (16,26). Os testes de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) demonstram um desempenho superior ao do FR no diagnóstico da AR, particularmente em fases precoces da doença (26). No entanto, a combinação de ACPA e FR aumenta a sensibilidade diagnóstica e permite uma melhor estratificação prognóstica, estando associada a maior atividade inflamatória, progressão radiográfica mais rápida e menor probabilidade de remissão sustentada (16,26).

Esta relevância clínica justifica a inclusão de ambos os autoanticorpos nos critérios de classificação ACR/EULAR de 2010, nos quais a positividade para ACPA e/ou FR contribui de forma significativa para a pontuação final de classificação da AR (16,19).

Evidências recentes sugerem que a resposta autoimune na AR pode ter origem em superfícies mucosas, refletida pela produção de ACPA de subclasses específicas, como a IgA-ACPA. A presença de IgA-ACPA é interpretada como um marcador de ativação imunitária ao nível das mucosas, particularmente oral e respiratória, antes da instalação da doença articular. O estudo de De Smit et al. investigou a relação entre o microbiota subgengival e a presença de IgA-ACPA no fluido crevicular gengival de indivíduos saudáveis. Os resultados sugeriram uma abundância relativa mais elevada do género *Porphyromonas* nos indivíduos com IgA-ACPA, embora esta associação não tenha atingido significância nas análises principais. Os autores concluíram que a periodontite e determinados taxa parecem estar associados à presença local de ACPA no periodonto, o que é compatível com a hipótese da origem mucosa da AR (16,27).

2.1.3 Fase pré-clínica (“at-risk”)

A AR não surge de forma abrupta, mas desenvolve-se ao longo de um contínuo biológico que precede em vários anos a instalação da artrite clinicamente manifestada (28,29). A fase pré-clínica da AR corresponde a um período caracterizado pela presença de autoimunidade “silenciosa”, durante o qual se observam alterações imunológicas mensuráveis – como autoanticorpos e biomarcadores inflamatórios – na ausência de sinais clínicos evidentes de sinovite (28). Este conceito permitiu redefinir a AR como uma doença progressiva, na qual a perda de tolerância imunológica antecede a inflamação articular, abrindo novas perspectivas para a compreensão da sua patogénese e para a identificação precoce de indivíduos em risco (29).

Diversos estudos demonstraram que autoanticorpos, nomeadamente ACPA e FR, podem ser detetados vários anos antes do diagnóstico clínico da AR, constituindo marcadores precoces de risco (30–32). Para além da simples presença destes autoanticorpos, a fase pré-clínica caracteriza-se por fenómenos de *epitope spreading*, aumento da diversidade antigénica reconhecida e envolvimento de proteínas submetidas a modificações pós-traducionais, como citrulinização e carbamilação (28,30).

Paralelamente, alterações progressivamente mais consistentes da resposta imunitária inata e adaptativa, incluindo sinais de desregulação imunológica não específica em células B e subpopulações de células T, contribuem para um estado de predisposição imunológica que precede a AR estabelecida, embora as anomalias

mais específicas das vias imunológicas pareçam emergir apenas em fases mais avançadas da doença (30,32).

A identificação de indivíduos em risco baseia-se na integração de múltiplos fatores de risco genéticos, ambientais e imunológicos (29,31,33). Entre estes destacam-se a história familiar de AR, a presença de autoanticorpos (ACPA e/ou FR), exposições ambientais como o tabagismo e a coexistência de sintomas musculoesqueléticos inespecíficos (31,33). Estudos recentes defendem que a estratificação do risco deve combinar dados serológicos, avaliação clínica detalhada e, quando indicado, métodos de imagem sensíveis à inflamação subclínica, permitindo uma vigilância estruturada dos indivíduos em fases muito iniciais do processo patológico (29,33). Esta abordagem integrada visa identificar e acompanhar sujeitos em risco elevado antes da transição para AR clinicamente definida.

A progressão da fase pré-clínica para AR manifesta envolve uma intensificação progressiva da disfunção imunológica, com amplificação das respostas autoimunes dirigidas contra proteínas modificadas (30,32). Evidências crescentes sugerem que as mucosas, incluindo a mucosa oral, intestinal e respiratória poderão constituir locais de iniciação da ativação imunológica na AR, embora o papel exato destes compartimentos no desencadeamento de respostas autoimunes sistêmicas careça ainda de confirmação em estudos adicionais (28,30).

Neste contexto, infecções crônicas, alterações do microbiota e processos inflamatórios locais têm sido implicados como potenciais fatores de transição, reforçando a hipótese de que eventos extra-articulares precedem e condicionam o desenvolvimento da inflamação sinovial típica da AR (30,32). Estes mecanismos fornecem o enquadramento biológico para a ligação entre autoimunidade das mucosas e artrite sistêmica.

O reconhecimento da fase pré-clínica da AR introduziu o conceito de uma potencial “janela de oportunidade”, durante a qual intervenções precoces poderão vir a atrasar ou impedir a progressão para doença clínica estabelecida, embora nenhuma intervenção preventiva eficaz tenha sido ainda identificada de forma definitiva (29,33). Embora ainda não exista consenso sobre estratégias terapêuticas preventivas universais, recomenda-se a vigilância clínica rigorosa de indivíduos em risco,

associada à monitorização de biomarcadores, avaliação periódica de sintomas e investigação de fatores modificáveis de risco (28,33).

Esta abordagem tem especial relevância na investigação prospetiva e no desenvolvimento de estratégias preventivas dirigidas, representando um avanço conceptual importante na gestão da AR e preparando o terreno para a exploração do papel de fatores mucosos e ambientais na iniciação da doença (29).

2.1.4 Fisiopatologia imunológica

A artrite reumatoide desenvolve-se num contexto de predisposição genética complexa, modulada por fatores epigenéticos e ambientais. Entre os determinantes genéticos mais consistentes destaca-se a presença de alelos do complexo HLA-DRB1 portadores do *shared epitope*, cuja expressão se associa a uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença e a formas mais graves, particularmente em indivíduos ACPA-positivos (34,35). Para além do antigénio leucocitário humano (HLA), múltiplos loci de suscetibilidade implicados na modulação da resposta imunitária contribuem para a perda de tolerância imunológica (34).

Este terreno genético predisposto é fortemente influenciado por fatores ambientais, como o tabagismo, infeções crónicas, obesidade e alterações do microbiota, incluindo o microbiota oral, que podem induzir modificações epigenéticas e promover a ativação aberrante do sistema imunitário (18,35,36). A interação entre estes fatores cria um estado pró-inflamatório persistente que favorece o desencadeamento da autoimunidade característica da AR.

O tecido sinovial constitui o principal alvo da resposta inflamatória na AR, sofrendo profundas alterações estruturais e funcionais desde as fases iniciais da doença. A ativação da imunidade inata traduz-se numa infiltração precoce de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, os quais participam ativamente na produção local de citocinas pró-inflamatórias e mediadores tecidulares (18,37). Um elemento central deste microambiente inflamatório é a aquisição, pelos sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS), de um fenótipo agressivo de tipo tumoral, capazes de produzir metaloproteinases da matriz (MMP), citocinas inflamatórias e o ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), promovendo destruição tecidular e ativação osteoclástica (18,36).

Adicionalmente, a ativação excessiva de neutrófilos e a ocorrência da formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETose) levam à libertação de proteínas citrulinizadas no espaço sinovial, estabelecendo uma ligação funcional entre imunidade inata e autoimunidade mediada por ACPA (37).

A imunidade adaptativa desempenha um papel central na manutenção da inflamação crónica na AR. Os linfócitos T CD4⁺ (T CD4⁺), particularmente as células T auxiliares 1 (Th1), as células T auxiliares 17 (Th17) e as células T auxiliares foliculares (Tfh), participam ativamente na produção de citocinas pró-inflamatórias como o interferão gama (IFN- γ), IL-17 e a interleucina 21 (IL-21), amplificando a resposta inflamatória sinovial (18). O desequilíbrio entre células T reguladoras (Treg) e Th17 contribui para a perda de tolerância imunológica e para a persistência da inflamação (34,36).

Paralelamente, as células B e plasmócitos infiltram o tecido sinovial, onde produzem autoanticorpos como ACPA e FR, podendo organizar-se em centros germinativos ectópicos funcionais (18). Estes mecanismos reforçam a ativação imunitária local e sistémica, estabelecendo um ciclo autoperpetuante de inflamação crónica característico da AR.

A fisiopatologia da AR é sustentada por uma complexa rede de citocinas e quimiocinas que coordenam o recrutamento e a ativação das células inflamatórias no sinóvio. Entre as citocinas-chave destacam-se o TNF- α , a IL-6, a interleucina 1 (IL-1), a IL-17 e o fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que atuam de forma sinérgica na amplificação da inflamação e na destruição tecidual (18,38).

Estas citocinas ativam múltiplas vias intracelulares de sinalização, incluindo janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição (JAK/STAT), o fator nuclear kappa B (NF- κ B) e as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), responsáveis pela transcrição de genes pró-inflamatórios e pela sobrevivência das células inflamatórias (38). A identificação destas vias foi determinante para o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas ao alvo, como os anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF), antagonistas do recetor da IL-6 e inibidores de janus quinase (JAK), confirmando a relevância central destas cascatas na patogénese da AR (37,38).

A inflamação sinovial persistente conduz à formação do pannus, um tecido sinovial hiperplásico e invasivo que se estende sobre o osso subcondral e a cartilagem articular, promovendo destruição estrutural progressiva (18,36). A ativação dos osteoclastos, mediada principalmente pela expressão aumentada de RANKL por fibroblastos sinoviais e linfócitos T, desempenha um papel crucial na reabsorção óssea e no aparecimento das erosões típicas da AR (36).

Simultaneamente, observa-se uma inibição relativa da atividade osteoblástica, resultando num desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea. Estes processos estão intimamente relacionados com a intensidade da inflamação sistémica e explicam a progressão radiográfica da doença, associada à perda funcional irreversível quando não controlada adequadamente (18,36).

2.2 PERIODONTITE

2.2.1 Definição

A periodontite constitui uma patologia inflamatória de natureza crónica e etiologia multifatorial, cuja progressão está intimamente associada à presença de um biofilme subgengival disbiótico e se traduz na destruição das estruturas periodontais de suporte, nomeadamente o ligamento periodontal, o osso alveolar e o cimento radicular (39). A sua patogénese não resulta da ação direta de um microrganismo isolado, mas sim de uma resposta inflamatória exacerbada e desregulada do hospedeiro face a uma comunidade microbiana alterada, num contexto de disbiose subgengival (39,40).

Clinicamente, a periodontite caracteriza-se pela formação de bolsas periodontais com profundidades de sondagem aumentadas, perda de inserção clínica (CAL), sangramento à sondagem (BOP) e destruição óssea alveolar evidenciada radiograficamente, podendo evoluir para mobilidade dentária e perda dentária quando não tratada (40). Para além do impacto local, a inflamação periodontal crónica pode originar repercussões sistémicas, através da disseminação de mediadores inflamatórios e produtos bacterianos, estabelecendo uma ponte biológica entre a cavidade oral e doenças inflamatórias sistémicas (3).

A compreensão da periodontite exige uma distinção clara entre os conceitos de saúde periodontal, gengivite e periodontite, tal como definidos no World Workshop de 2017 (39,40). A saúde periodontal pode existir tanto num periodonto intacto como num periodonto reduzido, desde que não haja inflamação ativa, caracterizada clinicamente pela ausência de BOP e estabilidade dos níveis de inserção clínica (40).

A gengivite corresponde a uma inflamação reversível dos tecidos gengivais induzida pelo biofilme, sem perda de inserção periodontal nem destruição óssea, enquanto a periodontite se caracteriza por inflamação persistente associada à destruição irreversível dos tecidos de suporte. Esta distinção é fundamental do ponto de vista clínico e diagnóstico, uma vez que a identificação precoce da transição da gengivite para a periodontite permite intervenções terapêuticas mais eficazes e melhor prognóstico a longo prazo (39,40).

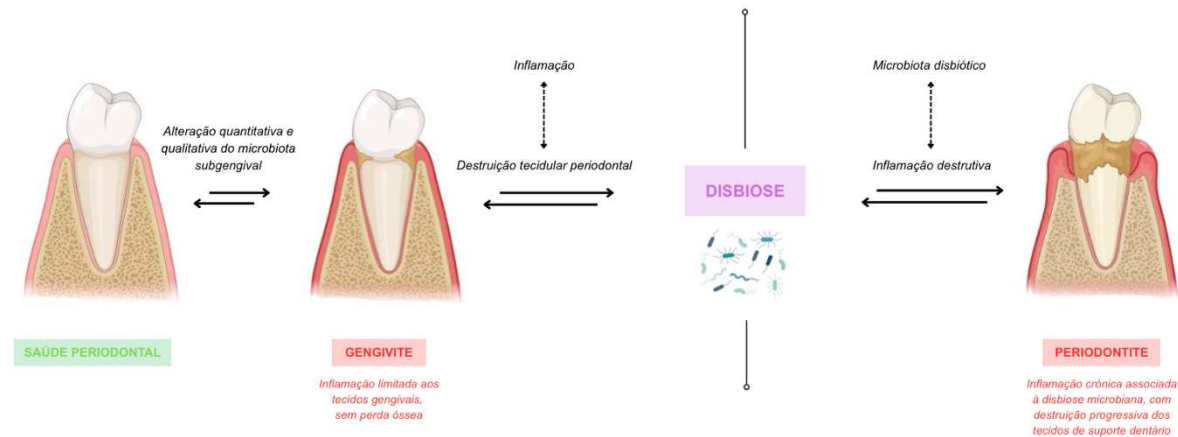


Figura 1- Progressão da doença periodontal desde a saúde periodontal até à periodontite, destacando o papel da disbiose microbiana e da resposta inflamatória do hospedeiro. Adaptado de Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Front Immunol.* 2021;12;742925. © Os autores. Licença CC BY 4.0. Modificações : tradução para português, adaptação gráfica e adição de informação complementar pelo autor.

2.2.2 Classificação

A classificação contemporânea da periodontite, proposta no World Workshop de 2017, introduziu o conceito de *staging* (estadiamento) com o objetivo de refletir a gravidade da doença e a complexidade do tratamento necessário (39,41).

O *staging* fundamenta-se primariamente na extensão da destruição periodontal avaliada pela CAL e pela perda óssea radiográfica, complementada por elementos que determinam a complexidade do tratamento para cada caso individual. Este sistema permite classificar a periodontite em quatro estádios (I a IV), facilitando a avaliação do prognóstico, a tomada de decisão terapêutica e a comunicação entre profissionais de saúde. Assim, o *staging* representa uma abordagem clínica orientada para o impacto funcional da doença e para o risco de progressão futura (41).

Tabela 1- Estadiamento da periodontite: gravidade, complexidade e extensão/distribuição. Reproduzido e traduzido com autorização de: Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S159-S172. © Wiley, licença n°6233710809481.

Critério		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
Severidade	CAL interdental máxima	1-2mm	3-4mm	≥ 5mm	
	Perda óssea radiográfica	Limitada ao terço coronário da raiz (< 15%)	Terço coronário da raiz (15-33%)	Atingindo o terço médio da raiz ou além	Atingindo o terço médio da raiz ou além
	Perda dentária devido à periodontite	Ausente		≤ 4 dentes	≥ 5 dentes
Complexidade	Local	PPD ≤ 4mm Predomínio de perda óssea horizontal	PPD ≤ 5mm Predomínio de perda óssea horizontal	Para além da complexidade do estágio II: PPD ≥ 6mm Perda óssea vertical ≥ 3mm Envolvimento de furca classe II ou III Defeito moderado da crista alveolar	Para além da complexidade do estágio III: Necessidade de reabilitação complexa por causa de: Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário (mobilidade ≥ 2) Defeito severo da crista alveolar Colapso da mordida, migração dentária < 20 dentes remanescentes
Extensão e distribuição	A adicionar ao estágio	Localizada (< 30% dos dentes), generalizada ou padrão molar/incisivo			

Complementarmente ao *staging*, o sistema de *grading* (graduação) foi introduzido para estimar a velocidade de progressão da periodontite e o risco de evolução da doença ao longo do tempo. O *grading* organiza os doentes em três categorias: grau A, B ou C que traduzem diferentes velocidades de progressão da doença, desde lenta até rápida. A atribuição do grau fundamenta-se em evidências diretas ou indiretas de progressão, podendo ser ajustada pela presença de fatores de risco sistêmicos como o tabagismo e a diabetes mellitus descontrolada (41).

Este modelo dinâmico reconhece que indivíduos com níveis semelhantes de destruição periodontal podem apresentar trajetórias de doença distintas, reforçando a

importância de uma abordagem personalizada. O *grading* assume particular relevância clínica ao permitir integrar fatores de risco sistêmicos, como o tabagismo e a diabetes mellitus, no raciocínio clínico periodontal, reconhecendo que a progressão da periodontite é influenciada por condições que ultrapassam o contexto estritamente oral (41).

Tabela 2- Graduação da periodontite: critérios primários, secundários e fatores de risco modificadores. Reproduzido e traduzido com autorização de: Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Clin Periodontol. 2018;89(Supp 1):S159-S172. © Wiley, licença nº6233710809481.

Critério			Grau A Progressão lenta	Grau B Progressão moderada	Grau C Progressão rápida
Critérios principais	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica)	Nenhuma perda de inserção ao longo de 5 anos	< 2mm de perda de inserção ao longo de 5 anos	≥ 2mm de perda de inserção ao longo de 5 anos
	Evidência indireta de progressão	Razão perda óssea/idade %	< 0,25	0,25 até 1	> 1
		Padrão clínico e radiográfica	Destruição óssea mínima em relação ao biofilme	Destruição proporcional à quantidade de biofilme	Destruição óssea desproporcional à quantidade de biofilme
Fatores de risco modificadores			Não fumador	Fumador < 10 cigarros/dia	Fumador ≥ 10 cigarros/dia
			Sem diabetes	Diabetes controlada	Diabetes mal controlada
Impacto prognóstico			Baixo risco de progressão	Risco moderado de progressão	Elevado risco de progressão

2.2.3 Microbiota oral e disbiose periodontal

A cavidade oral constitui um ecossistema microbiológico altamente complexo, caracterizado pela presença de comunidades microbianas organizadas sob a forma de biofilme dentário e distribuídas por múltiplos nichos ecológicos. Entre estes, o ambiente subgengival reveste-se de particular importância, dado que estabelece contacto direto com os tecidos periodontais e com o sistema imunitário do hospedeiro.

O microbiota oral compreende comunidades distintas nos compartimentos supragengival e subgengival, que diferem quanto à composição bacteriana, às condições físico-químicas locais e às interações com o hospedeiro. Trata-se de um sistema dinâmico, continuamente moldado por fatores ambientais como a disponibilidade de oxigênio, o pH, o fluxo salivar e o grau de inflamação gengival, refletindo um equilíbrio adaptativo entre o microbiota e o hospedeiro (42,43).

A periodontite não resulta da ação isolada de um microrganismo específico, mas sim de uma alteração ecológica progressiva do microbiota oral. Em condições de saúde, estabelece-se um estado de homeostase caracterizado por uma relação equilibrada entre comunidades microbianas comensais e a resposta imunitária do hospedeiro. A transição para a doença periodontal ocorre quando este equilíbrio é rompido, originando um estado de disbiose, definido por alterações qualitativas e quantitativas da comunidade microbiana (43). Este processo associa-se ao enriquecimento em bactérias anaeróbicas e proteolíticas, acompanhado por uma resposta inflamatória persistente. A inflamação e a disbiose estabelecem, assim, uma relação bidirecional, na qual a inflamação favorece a disbiose e a disbiose amplifica a inflamação periodontal (42,43).

O modelo de Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD) veio reformular a compreensão da patogênese da periodontite, ao demonstrar que a doença resulta da ação concertada de múltiplas espécies bacterianas, e não apenas das bactérias tradicionalmente associadas ao chamado “*red complex*” (44). De acordo com este modelo, determinadas espécies-chave, classificadas como *keystone pathogens* (patógenos-chave), são capazes de interferir ativamente com a resposta do hospedeiro e de remodelar a estrutura da comunidade microbiana, mesmo quando presentes em baixa abundância.

A *P. gingivalis* constitui um exemplo paradigmático deste tipo de microrganismos, atuando como catalisador de uma comunidade disbiótica que, no seu conjunto, se torna altamente inflamatória e patogénica (42,44).

O desenvolvimento das técnicas de sequenciação de nova geração, nomeadamente a análise do gene RNA ribossómico 16S (16S rRNA), permitiu uma caracterização aprofundada do microbiota oral em estados de saúde e de doença periodontal. Estudos baseados nestas metodologias demonstraram que a periodontite

se associa a perfis bacterianos distintos, caracterizados por alterações significativas na diversidade, pela predominância de bactérias anaeróbias estritas e por uma reorganização da estrutura da comunidade bacteriana (45). Estes achados sustentam a abordagem ecológica da periodontite, reforçando a noção de que a doença resulta de alterações de comunidades microbianas complexas, em vez da presença de um único agente etiológico dominante (42,45).

As comunidades bacterianas disbióticas são capazes de subverter os mecanismos de defesa do hospedeiro, interferindo com a imunidade inata e adaptativa através de estratégias de evasão e modulação imunitária. Esta subversão contribui para a manutenção de um estado inflamatório crónico que, por sua vez, favorece a persistência da disbiose, ao aumentar a disponibilidade de nutrientes derivados da degradação tecidual, como peptídeos e grupos heme (43,44).

Estabelece-se, assim, um ciclo autossustentado entre inflamação e disbiose, que não se limita aos tecidos periodontais, podendo ter repercussões sistémicas e constituir um elo mecanístico plausível entre a disbiose oral e doenças inflamatórias crónicas extraorais (3,43).

2.2.4 Fisiopatologia da doença periodontal

A periodontite é atualmente compreendida como uma condição inflamatória crónica resultante de uma interação dinâmica e autoalimentada entre disbiose microbiana e resposta inflamatória do hospedeiro. A alteração da composição do microbiota subgengival conduz à ativação persistente da resposta imunitária, que, por sua vez, promove danos tecidulares progressivos.

No entanto, a inflamação não constitui apenas uma consequência passiva da disbiose, desempenhando também um papel ativo na sua manutenção. De facto, o ambiente inflamatório favorece o crescimento de bactérias denominadas *inflammophilic*, que utilizam produtos de inflamação como fonte de nutrientes, reforçando o ciclo disbiose-inflamação-destruição tecidual (43,46).

A resposta imunitária inata representa o primeiro mecanismo de proteção do hospedeiro face ao desafio bacteriano periodontal. Macrófagos, neutrófilos e células dendríticas são rapidamente recrutados para o tecido gengival e para o sulco gengival, desempenhando funções essenciais no controlo inicial da infeção (43,47). Em

condições fisiológicas, esta resposta é eficaz e autolimitada, permitindo a eliminação dos microrganismos e a resolução da inflamação.

Contudo, na periodontite, a estimulação bacteriana persistente associada a um microbiota disbiótico conduz a uma ativação contínua e desregulada destas células imunitárias (47,49). Os neutrófilos mantêm-se recrutados de forma excessiva e prolongada, libertando grandes quantidades de espécies reativas de oxigénio, enzimas proteolíticas e mediadores inflamatórios, enquanto os macrófagos adotam predominantemente um perfil pró-inflamatório, caracterizado pela produção aumentada de citocinas como TNF- α e interleucina 1 β (IL-1 β) (3,43). Paralelamente, diversos patógenos periodontais são capazes de subverter os mecanismos de defesa do hospedeiro, interferindo com a fagocitose, a sinalização imunitária e os processos de resolução inflamatória, o que favorece a persistência da infeção e da inflamação local (47,50). Este desequilíbrio entre ativação imunitária e controlo inflamatório transforma uma resposta inicialmente protetora num processo patológico, no qual a inflamação crónica do hospedeiro passa a desempenhar um papel central na destruição progressiva dos tecidos periodontais (47,48).

A persistência da inflamação periodontal está intimamente associada à ativação da imunidade adaptativa. Linfócitos T e B infiltram os tecidos periodontais, participando na manutenção da resposta inflamatória crónica. Entre os subtipos de células T, as células Th17 assumem um papel central, através da produção de IL-17, uma citocina fortemente pró-inflamatória envolvida no recrutamento de neutrófilos e na amplificação da cascata inflamatória (47,48). A IL-17 atua sinergicamente com outras citocinas, promovendo a expressão de mediadores osteoclastogénicos e contribuindo para a perda óssea alveolar. Este desequilíbrio entre respostas inflamatórias efetoras e mecanismos reguladores favorece a cronificação da doença periodontal (48,51).

A reabsorção do osso alveolar constitui a principal manifestação estrutural da periodontite e resulta de um desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea. O eixo receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK)/RANKL/osteoprotegerina (OPG) desempenha um papel fundamental neste processo. O ambiente inflamatório periodontal promove uma sobreexpressão de RANKL, nomeadamente por fibroblastos gengivais e células imunitárias infiltradas, ao mesmo tempo que a produção de OPG se revela insuficiente para contrabalançar este efeito, criando condições favoráveis ao

recrutamento e maturação dos osteoclastos (47,49). Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-17, reforçam este mecanismo, estabelecendo uma ligação direta entre inflamação crônica e destruição óssea periodontal (47,48).

Evidências mais recentes demonstram que os osteócitos não são apenas células passivas na matriz óssea, mas atuam como reguladores ativos da remodelação óssea. Na periodontite, os osteócitos, longe de constituírem elementos inertes da matriz mineralizada, participam ativamente na progressão da periodontite: a sua capacidade de expressar RANKL impulsiona a osteoclastogênese local, enquanto a secreção de esclerostina exerce um efeito inibitório sobre a formação óssea, comprometendo os mecanismos de reparação tecidual (50). Esta visão mais contemporânea da biologia óssea permite compreender a periodontite como uma doença de remodelação óssea desregulada, integrando células imunitárias, células do tecido conjuntivo e células ósseas no mesmo processo patológico.

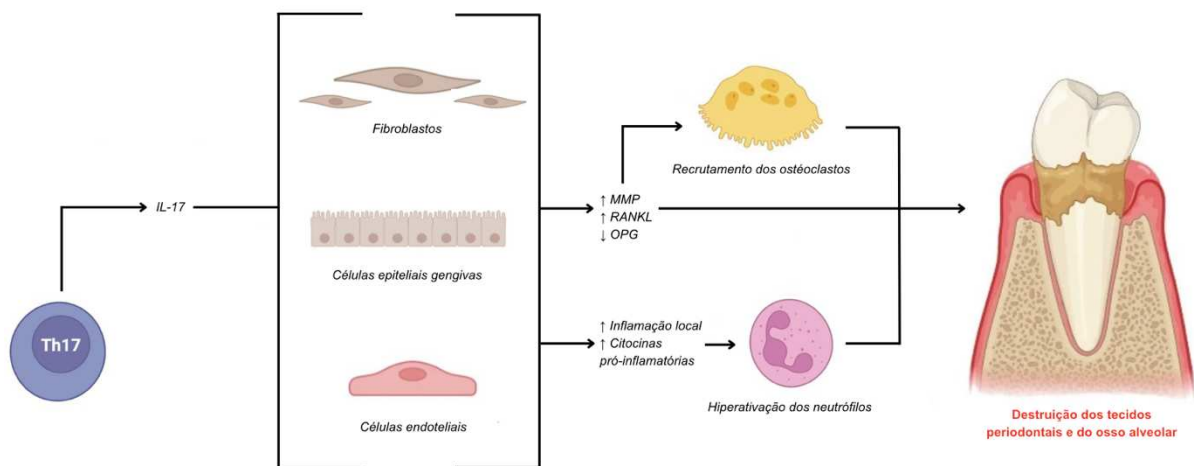


Figura 2- Papel do eixo Th17/IL-17 na destruição dos tecidos periodontais. A IL-17 produzida pelas células Th17 atua sobre fibroblastos, células epiteliais gengivais e células endoteliais, promovendo a expressão de MMP e RANKL, inibição de OPG e amplificação da inflamação local, culminando na destruição tecidual e na reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Adaptado de: Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. Front Immunol. 2021;12:742925. © 2021 Os autores. Licença CC BY 4.0. Modificações : tradução para português, adaptação gráfica e reorganização esquemática pelo autor.

A inflamação periodontal crônica não se limita aos tecidos orais, podendo ter repercussões sistêmicas. A liberação contínua de mediadores pró-inflamatórios, produtos bacterianos e fragmentos antigênicos para a circulação sistêmica contribui para um estado de inflamação de baixo grau.

Este fenómeno estabelece um elo biológico plausível entre a periodontite e diversas doenças inflamatórias sistémicas. Assim, a periodontite deve ser encarada não como uma patologia local, mas como uma condição capaz de influenciar a homeostase inflamatória sistémica, constituindo uma base mecanística relevante para a sua associação com doenças como a AR (3,43,46).

2.3 PORPHYROMONAS GINGIVALIS

2.3.1 Características biológicas gerais

P. gingivalis é uma bactéria gram-negativa, anaeróbia estrita e asacarolítica, considerada um dos principais microrganismos associados às formas crônicas e destrutivas da periodontite (51). Ao contrário de muitas bactérias orais comensais, *P. gingivalis* não utiliza hidratos de carbono como principal fonte de energia, dependendo sobretudo da degradação de proteínas e de compostos ricos em heme, o que condiciona fortemente a sua adaptação ecológica (51,52). Esta característica metabólica explica a sua preferência pelo nicho subgingival, particularmente em bolsas periodontais profundas, onde a tensão de oxigênio é reduzida e os produtos da inflamação do hospedeiro fornecem nutrientes essenciais à sua sobrevivência (51,52). A capacidade de persistir nestes microambientes inflamatórios contribui para a manutenção da infecção crônica e para o seu potencial patogénico elevado.

Apesar de poder estar presente em baixa abundância relativa no biofilme subgingival, *P. gingivalis* desempenha um papel desproporcional na modulação da comunidade microbiana, sendo atualmente reconhecida como um patógeno-chave da periodontite (51,53). Este conceito descreve microrganismos capazes de remodelar profundamente o ecossistema microbiano e a resposta imunitária do hospedeiro, promovendo uma transição de um microbiota relativamente equilibrado para um estado de disbiose inflamatória (52,53). *P. gingivalis* não atua apenas através de mecanismos citotóxicos diretos, mas sobretudo pela manipulação da resposta inflamatória, interferindo com vias da imunidade inata e favorecendo um ambiente inflamatório permissivo à expansão de outras bactérias periodontopatogénicas (51,54). Desta forma, a inflamação deixa de ser um mecanismo eficaz de controlo microbiano e passa a sustentar a própria disbiose, perpetuando a destruição tecidual.

Para além do seu papel local na periodontite, evidências crescentes sugerem que *P. gingivalis* pode exercer efeitos sistémicos relevantes. Episódios de bacteremia transitória associados a procedimentos dentários ou mesmo a atividades quotidianas, como a mastigação ou a escovagem, permitem a disseminação de bactérias ou dos seus produtos para a circulação sistémica (55).

Adicionalmente, componentes bacterianos, como vesículas de membrana externa e fatores de virulência, podem alcançar tecidos extraorais e contribuir para a ativação inflamatória sistêmica. Estes mecanismos sustentam a hipótese de que *P. gingivalis* atua como um elo biológico entre a inflamação periodontal crônica e doenças inflamatórias sistêmicas, preparando o enquadramento conceptual para a sua implicação potencial na patogénese da AR (55,56).

2.3.2 Fatores de virulência

A capacidade patogénica de *P. gingivalis* resulta da expressão coordenada de múltiplos fatores de virulência, que atuam de forma sinérgica na destruição tecidular, na evasão imunitária e na modulação do microambiente inflamatório. Entre estes, destacam-se as gingipaínas, o lipopolissacarídeo (LPS) e as vesículas de membrana externa (OMV), cujas propriedades biológicas serão analisadas de seguido.

2.3.2.1 Gingipaínas

As gingipaínas constituem os principais fatores de virulência de *P. gingivalis* e correspondem a um conjunto de proteases extracelulares dependentes de cisteína, classificadas de acordo com a sua especificidade de substrato. A gingipaína específica para arginina A (RgpA) e a gingipaína específica para arginina B (RgpB) clivam preferencialmente ligações peptídicas após resíduos de arginina, enquanto a gingipaína específica para lisina (Kgp) atua sobre resíduos de lisina. Estas enzimas são secretadas tanto na forma solúvel como associadas à membrana externa, permitindo uma ação proteolítica local à distância (51,57).

Importa salientar que a maioria dos dados sobre a atividade proteolítica das gingipaínas provém de estudos *in vitro*, pelo que a quantificação do seu impacto no microambiente subgengival *in vivo* permanece difícil de estabelecer com precisão.

Do ponto de vista funcional, as gingipaínas desempenham um papel central na patogénese periodontal através de múltiplos mecanismos. A degradação direta de componentes da matriz extracelular, incluindo colagénio tipos I e IV, fibronectina e laminina, contribui para a destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário (57,58). Paralelamente, estas proteases interferem com a resposta imunitária do hospedeiro, promovendo a clivagem de citocinas, quimiocinas e componentes do complemento, o que compromete os mecanismos de defesa inata (51,55).

Adicionalmente, estudos *in vitro* demonstraram que as gingipaínas são capazes de degradar proteínas das junções apertadas (*tight junctions*) em células endoteliais microvasculares, aumentando a permeabilidade vascular e sugerindo um mecanismo potencial de disseminação de produtos microbianos para a circulação sistêmica (58). Este mecanismo assume particular relevância no contexto da interface periodontite-AR, ao permitir a translocação de componentes bacterianos e antígenos modificados para tecidos extraorais.

Importa ainda notar que as gingipaínas atuam em estreita cooperação funcional com a PPAD, uma vez que a clivagem proteolítica expõe resíduos de arginina C-terminais, criando substratos ideais para a citrulinização subsequente (55). Acresce que, embora as gingipaínas sejam frequentemente descritas como o principal fator de virulência de *P. gingivalis*, a sua expressão é variável entre estirpes e dependente das condições do microambiente. Esta variabilidade pode contribuir para a heterogeneidade dos resultados clínicos e experimentais observados na literatura (55).

2.3.2.2 Lipopolissacarídeo

O LPS de *P. gingivalis* apresenta características estruturais atípicas quando comparado ao LPS clássico de outras bactérias gram-negativas, conferindo-lhe uma capacidade singular de modular a resposta inflamatória do hospedeiro (51,54). A estrutura do lípido A, componente bioativo do LPS, pode variar entre formas tetra-aciladas e penta-aciladas, dependendo das condições ambientais no nicho subgingival, nomeadamente a disponibilidade de heme e a temperatura (51).

Do ponto de vista da sinalização imunitária, o LPS de *P. gingivalis* pode interagir com o recetor tipo Toll 4 (TLR4), à semelhança de outros LPS bacterianos. No entanto, as diferentes isoformas do lípido A modulam de forma distinta a intensidade e o perfil da resposta inflamatória. A forma penta-acilada induz uma ativação robusta do TLR4, enquanto a forma tetra-acilada apresenta menor capacidade de ativação, podendo mesmo exercer efeitos antagonistas parciais sobre esta via. Esta plasticidade estrutural permite que *P. gingivalis* module a resposta inflamatória do hospedeiro de acordo com as condições do microambiente, induzindo inflamação suficiente para garantir a disponibilidade de nutrientes derivados da degradação tecidual, sem desencadear uma eliminação bacteriana eficaz (51,54).

Para além da sinalização via TLR4, alguns estudos sugerem que determinadas frações lipídicas de *P. gingivalis* podem interagir com o TLR2, embora este mecanismo permaneça menos caracterizado e possa envolver lipoproteínas associadas ao LPS, e não o LPS propriamente dito (54). Independentemente da via específica, a ativação sustentada de recetores de reconhecimento padrão contribui para a produção contínua de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6, perpetuando o estado inflamatório crónico característico da periodontite (51,54).

Assim, o LPS de *P. gingivalis* não atua apenas como um estímulo inflamatório clássico, mas como um modulador ativo da imunidade do hospedeiro, reforçando a disbiose periodontal, e contribuindo para a manutenção de um microambiente favorável à persistência bacteriana. Contudo, a plasticidade estrutural do lípido A e consequente variabilidade da resposta inflamatória induzida, tornam difícil prever o comportamento de *P. gingivalis* com base na composição do LPS isoladamente, uma limitação relevante para a interpretação de estudos experimentais que utilizam preparações de LPS padronizadas (51).

2.3.2.3 Vesículas de membrana externa

As OMV representam um mecanismo adicional e altamente eficaz de virulência de *P. gingivalis* (56). Estas nanoestruturas, com diâmetro compreendido entre 50 e 250 nm, são libertadas ativamente pela bactéria através de um processo de gemulação da membrana externa e contêm uma elevada concentração de fatores patogénicos, incluindo gingipaínas, LPS, adesinas, proteínas da adesão e ácidos nucleicos (51,55,56).

As OMV possuem a capacidade de penetrar células do hospedeiro de forma independente da bactéria intacta, permitindo a entrega direta de moléculas bioativas em células epiteliais, endoteliais e imunológicas. Este mecanismo de entrega à distância amplia significativamente o alcance biológico de *P. gingivalis*, potenciando efeitos inflamatórios locais e sistémicos mesmo na ausência de infeção bacteriana direta (55,56). A capacidade das OMV de atravessar barreiras biológicas e de ativar respostas imunitárias em tecidos distantes assume particular relevância no contexto das comorbidades inflamatórias associadas à periodontite.

Para além da sua função na interação com o hospedeiro, as OMV participam na comunicação interbacteriana e na remodelação do microbiota subgingival. Através

da transferência horizontal de fatores de virulência e de material genético, as OMV contribuem para a manutenção da disbiose e para a estabilidade da comunidade microbiana patogénica. Adicionalmente, estas vesículas podem transportar enzimas capazes de degradar peptídeos antimicrobianos do hospedeiro, reforçando os mecanismos de evasão imunitária de *P. gingivalis* (56).

Estas características tornam as OMV elementos-chave na compreensão do impacto sistémico potencial de *P. gingivalis*, estabelecendo uma ponte conceptual importante com doenças inflamatórias extraorais, como a AR. A disseminação de fatores de virulência através de OMV representa um mecanismo biologicamente plausível pelo qual a inflamação periodontal pode exercer efeitos à distância, contribuindo para a ativação de vias imunitárias relevantes na patogénese de doenças inflamatórias sistémicas (55,56).

2.3.3 PPAD e citrulinização de proteínas

A peptidilarginina deiminase de *P. gingivalis* (PPAD) constitui uma característica bioquímica singular entre os principais patógenos periodontais, sendo *P. gingivalis* o único procariota conhecido capaz de expressar uma enzima com atividade de citrulinização (55). Trata-se de uma enzima geneticamente não relacionada com as PAD de mamíferos, apresentando diferenças estruturais e funcionais fundamentais que condicionam o seu papel na interface periodontite-AR.

Do ponto de vista bioquímico, a PPAD distingue-se das PAD humanas por várias características essenciais. Em primeiro lugar, a PPAD é uma enzima independente de cálcio, ao contrário das PAD do hospedeiro, que requerem concentrações elevadas de cálcio para a sua ativação (55). Esta independência permite que a PPAD mantenha atividade constitutiva no microambiente subgingival, independentemente das condições inflamatórias locais. Em segundo lugar, a PPAD apresenta uma especificidade de substrato distinta, atuando preferencialmente sobre resíduos de arginina em posição C-terminal de péptidos e proteínas, enquanto as PAD humanas citrulinam predominantemente resíduos de arginina internos em proteínas parcialmente desnaturadas (55,57).

No microambiente subgingival, caracterizado por elevada atividade proteolítica, a ação combinada das gingipaínas e da PPAD favorece a geração eficiente de substratos citrulináveis. As gingipaínas, ao clivarem proteínas após

resíduos de arginina, expõem extremidades C-terminais de arginina, criando condições ideais para a atividade da PPAD (55). Este acoplamento funcional confere a *P. gingivalis* uma vantagem adaptativa relevante, permitindo a modificação pós-traducional de múltiplas proteínas presentes no biofilme e nos tecidos periodontais adjacentes.

A relevância da PPAD para a interface periodontite-AR reside na sua capacidade de citrulinizar os principais autoantígenos da AR. Estudos demonstraram que a PPAD é capaz de citrulinizar proteínas como fibrinogênio, vimentina, α -enolase e colagênio tipo II, gerando neoepítomos potencialmente imunogênicos (55,57,59). Estes péptidos citrulinados, estruturalmente distintos dos produzidos pelas PAD humanas, podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário adaptativo em indivíduos geneticamente suscetíveis, nomeadamente portadores do *shared epitope* HLA-DRB1, contribuindo para a quebra de tolerância imunológica e para a produção de ACPA (55,57). Importa salientar que a citrulinização bacteriana pode preceder e potenciar a citrulinização endógena mediada pelas PAD do hospedeiro, amplificando a resposta autoimune (59).

Para além do seu potencial impacto imunológico, a citrulinização mediada por PPAD influencia propriedades estruturais e funcionais do biofilme subgengival. A modificação química das proteínas altera a carga elétrica e a conformação molecular, afetando a adesão bacteriana, a estabilidade do biofilme e a capacidade de *P. gingivalis* se adaptar a um ambiente inflamatório rico em proteínas degradadas (60). Estudos demonstraram que a atividade da PPAD pode modular a formação de biofilme, sugerindo um papel regulador na transição entre modos de vida sésil e de disseminação bacteriana (60).

Assim, a PPAD deve ser entendida não apenas como um fator enzimático isolado, mas como um elemento multifuncional integrado na virulência de *P. gingivalis*, com implicações tanto na patogénese periodontal como na potencial iniciação de respostas autoimunes relevantes para a AR. Este mecanismo de citrulinização bacteriana constitui um dos elos moleculares mais estudados e biologicamente plausíveis entre infeção periodontal e autoimunidade sistémica. Contudo, a sua relevância *in vivo* e o seu peso relativo face a outros mecanismos como a NETose ou a translocação bacteriana permanecem objeto de investigação ativa, e a maioria das

evidências disponíveis provêm de modelos experimentais ou de estudos de associação, não de estudos de causalidade (55,57,59).

2.3.4 Modulação imunitária induzida por P. gingivalis

A persistência de *P. gingivalis* no ambiente subgingival está associada a um padrão inflamatório particular, caracterizado pela ativação contínua do sistema imunitário do hospedeiro sem eliminação bacteriana eficaz (43,55). Este fenômeno resulta de uma modulação ativa e multifacetada dos mecanismos de defesa, na qual a bactéria induz respostas inflamatórias suficientes para alterar o tecido periodontal, mas inadequadas para a sua erradicação (55,59). Esta estratégia adaptativa confere a *P. gingivalis* a capacidade de tirar partido das condições inflamatórias do periodonto, num ambiente que a própria bactéria contribui ativamente para perpetuar (43,61).

A subversão da imunidade inata por *P. gingivalis* envolve múltiplos mecanismos coordenados. As gingipaínas desempenham um papel central neste processo, degradando componentes essenciais do sistema do complemento, nomeadamente a componente 3 (C3), a componente 4 (C4) e a componente 5 (C5), comprometendo a opsonização e a formação do complexo de ataque à membrana (51,55). Paralelamente, *P. gingivalis* é capaz de capturar reguladores do complemento do hospedeiro, como a proteína ligadora de C4b (C4BP), conferindo-lhe resistência adicional à lise mediada pelo complemento (55). As gingipaínas interferem igualmente com a quimiotaxia e a função fagocítica dos neutrófilos, através da clivagem de recetores de superfície e de quimiocinas, reduzindo a eficácia da resposta antimicrobiana (51,55).

Um mecanismo particularmente relevante envolve a manipulação do *crosstalk* entre recetores de reconhecimento padrão. Estudos em modelos murinos demonstraram que *P. gingivalis* explora a interação entre o recetor TLR2 e o recetor do C5a (C5aR) para subverter a função dos leucócitos (43). Esta interferência resulta na inativação do adaptador intracelular da proteína da resposta primária de diferenciação mieloide 88 (MyD88), cuja função é indispensável para desencadear uma resposta imunitária bactericida eficaz pelos neutrófilos, permitindo assim a evasão de *P. gingivalis* à vigilância (43). Simultaneamente, esta via promove a ativação de vias inflamatórias que favorecem a destruição tecidual sem eliminação bacteriana.

A sinalização mediada pelo LPS de *P. gingivalis* contribui adicionalmente para a modulação imunitária. A estrutura lipídica atípica do LPS de *P. gingivalis* determina um padrão de sinalização imunitária distinto do observado com outras bactérias gram-negativas. Em particular, a sinalização mediada por componentes lipídicos de *P. gingivalis*, incluindo o LPS e lipoproteínas associadas, favorece a ativação de TLR2, associando-se a uma produção aumentada de citocinas como TNF- α e IL-1 β , e uma supressão relativa de IL-12 (54,61). Esta modulação compromete o desenvolvimento de respostas Th1 eficazes, favorecendo um estado inflamatório crónico pouco eficiente na eliminação bacteriana.

No que respeita à imunidade adaptativa, *P. gingivalis* influencia a polarização das respostas linfocitárias locais, favorecendo perfis inflamatórios sustentados. Evidências sugerem que a infeção por *P. gingivalis* promove a diferenciação de células Th17, com produção aumentada de IL-17, uma citocina fortemente associada tanto à periodontite como à AR (59,61). Este perfil Th17 contribui para o recrutamento contínuo de neutrófilos e para a amplificação da cascata inflamatória, perpetuando o dano tecidular. Em paralelo, a capacidade de resolução da resposta inflamatória encontra-se comprometida, nomeadamente pela perturbação funcional das células T reguladoras (Treg), cuja ação supressora se mostra insuficiente para contrariar a amplificação inflamatória induzida pelo perfil Th17 (62).

Este tipo de inflamação “não resolutive” caracteriza-se por produção contínua de citocinas e mediadores inflamatórios, associada a um controlo microbiano insuficiente (43,46). A resposta imunitária deixa de cumprir exclusivamente uma função protetora e passa a participar ativamente na perpetuação do dano tecidular. Desta forma, a modulação imunitária induzida por *P. gingivalis* constitui um mecanismo central não apenas para a sua persistência no periodonto, mas igualmente para a perpetuação de um estado inflamatório crónico com potenciais repercussões sistémicas, estabelecendo uma base mecanística relevante para a interface periodontite-AR (43,55,59).

É importante notar que muitos dos mecanismos descritos nesta secção foram elucidados em modelos murinos ou em culturas celulares, e que a sua transposição para o contexto clínico humano nem sempre é linear. Em particular, a magnitude da subversão imunitária mediada por *P. gingivalis in vivo* pode ser modulada pela composição do microbiota circundante, pelo estado imunológico do hospedeiro e pela

estirpe bacteriana envolvida (43,55). Esta contextualização é essencial para interpretar com rigor a literatura experimental e evitar generalizações excessivas sobre o papel de *P. gingivalis* na patogênese humana.

2.3.5 Sinergia com outros patógenos periodontais

A periodontite é atualmente reconhecida como uma patologia inflamatória crônica de natureza polimicrobiana, resultante de interações complexas entre diferentes espécies bacterianas no biofilme subgengival e a resposta imunitária do hospedeiro (42,43). De acordo com o modelo de Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD), a destruição tecidual periodontal emerge da interação entre comunidades bacterianas disbióticas que, no seu conjunto, conseguem comprometer os mecanismos de defesa do hospedeiro de forma mais eficaz do que qualquer espécie isolada (44). Embora *P. gingivalis* desempenhe um papel central como patógeno-chave (*keystone pathogen*), a sua ação patogénica ocorre no contexto de uma rede microbiana complexa, na qual outros microrganismos contribuem de forma sinérgica para a inflamação local e para potenciais repercussões sistémicas (43,53).

2.3.5.1 Organização do biofilme e interações sinérgicas

A organização do biofilme subgengival resulta de um processo altamente coordenado, dependente de interações físicas entre espécies, de sistemas de comunicação interbacteriana e de relações de complementaridade metabólica que conferem estabilidade à comunidade (42,53). *Fusobacterium nucleatum* ocupa uma posição estrutural central no biofilme subgengival, estabelecendo ligações físicas entre as espécies colonizadoras precoces e os patógenos tardios como *P. gingivalis*, contribuindo assim para a maturação e estabilização das comunidades disbióticas (42,61). Esta função estrutural permite a integração de *P. gingivalis* em comunidades maduras de biofilme, potenciando a sua capacidade de modular o ambiente local e de interagir com o sistema imunitário do hospedeiro.

Para além da co-agregação física, existem relações metabólicas de complementaridade entre espécies do biofilme subgengival. Produtos do metabolismo de uma bactéria, como ácidos orgânicos, peptídeos e compostos azotados, servem como nutrientes para outras espécies, reforçando a estabilidade e a resiliência da comunidade disbiótica. Esta interdependência metabólica contribui para a resiliência

das comunidades polimicrobiana estabelecidas, dificultando a sua desorganização e favorecendo a estabilidade da disbiose subgengival (42,44,53).

O chamado “*red complex*”, composto por *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, representa um consórcio bacteriano classicamente associado às formas mais severas de periodontite (44,53,63). Estas três espécies estabelecem interações sinérgicas mutuamente reforçadas, nomeadamente através de trocas de metabolitos que estimulam o crescimento recíproco e da regulação positiva de adesinas e proteases em resposta ao contacto interespecies (53). A presença simultânea destas bactérias está associada a maior profundidade de sondagem, maior perda de inserção clínica e maior atividade inflamatória local (44). No contexto da interface periodontite-AR, a coexistência destes patógenos poderá amplificar a carga antigénica e inflamatória, embora esta hipótese careça de confirmação direta (63,64).

2.3.5.2 Patógenos periodontais e mecanismos de citrulinização

Entre os patógenos periodontais com relevância específica para a AR, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* tem recebido atenção particular devido ao seu mecanismo único de indução de citrulinização, distinto do mediado por *P. gingivalis* (59,65). Ao contrário de *P. gingivalis*, que expressa a sua própria enzima citrulinizante bacteriana (PPAD), *A. actinomycetemcomitans* promove a citrulinização através de um mecanismo indireto mediado pelo leucotoxina A (LtxA), o seu principal fator de virulência (65).

A LtxA é uma toxina formadora de poros que atua especificamente sobre leucócitos humanos, particularmente neutrófilos (65,66). Ao interagir com a membrana celular, a LtxA compromete a integridade da bicamada lipídica, permitindo a entrada de cálcio extracelular no citoplasma. Esta elevação anormal da concentração intracelular de cálcio conduz à ativação inapropriada das enzimas PAD do hospedeiro, incluindo PAD2 e PAD4, com consequente hipercitrulinização extensiva de proteínas intracelulares (65). Este processo culmina na morte celular e na libertação de autoantígenos citrulinados para o meio extracelular, onde podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário (59,65).

A relevância clínica deste mecanismo foi demonstrada em estudos que identificaram uma associação significativa entre a exposição a *A. actinomycetemcomitans* e a presença de ACPA em doentes com AR (65). Importa

salientar que os mecanismos de citrulinização mediados por *P. gingivalis* (via PPAD) e por *A. actinomycetemcomitans* (via LtxA) são complementares e não mutuamente exclusivos (59,66).

Enquanto a PPAD atua preferencialmente sobre resíduos de arginina C-terminais de proteínas extracelulares e bacterianas, a hipercitrulinização induzida por LtxA afeta proteínas intracelulares dos neutrófilos, incluindo histonas e vimentina, gerando um repertório distinto de autoantígenos citrulinados (59). Esta complementaridade sugere que a exposição a múltiplos patógenos periodontais pode amplificar e diversificar a resposta autoimune anti-proteínas citrulinadas, aumentando potencialmente o risco de desenvolvimento ou progressão da AR.

Tabela 3- Comparação dos mecanismos de citrulinização mediados por *P. gingivalis* (PPAD) e *A. actinomycetemcomitans* (LtxA). Elaborado pelo autor com base em Potempa et al. (2017), Gómez-Bañuelos et al. (2019) e Konig et al. (2016).

Característica	<i>P. gingivalis</i> (PPAD)	<i>A. actinomycetemcomitans</i> (LtxA)
Mecanismo de citrulinização	Direto: enzima bacteriana (PPAD) que citruliniza proteínas do hospedeiro e bacterianas	Indireto: toxina LtxA induz influxo de cálcio nos neutrófilos, ativando PAD endógenas do hospedeiro
Dependência de cálcio	Independente de cálcio	Dependente de cálcio (ativação das PAD2/PAD4 do hospedeiro)
Especificidade de substrato	Resíduos de arginina em posição C-terminal	Resíduos de arginina internos em proteínas intracelulares
Proteínas-alvo principais	Fibrinogénio, vimentina, α -enolase, colagénio tipo II (extracelulares e da matriz tecidual)	Histonas, vimentina (intracelulares, libertadas após morte celular e NETose)
Células-alvo	Proteínas extracelulares do hospedeiro e proteínas bacterianas presentes no biofilme e nos tecidos periodontais	Neutrófilos (indução de morte celular e hipercitrulinização)
Localização da citrulinização	Espaço extracelular e biofilme subgingival	Intracelular (neutrófilos), com libertação subsequente para o meio extracelular
Associação com ACPA	Geração de neoepítos reconhecidos por ACPA	Libertação de autoantígenos citrulinados que induzem a produção de ACPA
Complementaridade	Ambos os mecanismos são complementares e não mutuamente exclusivos, podendo coexistir no mesmo indivíduo e amplificar a resposta autoimune	

Espécies do género *Prevotella*, particularmente *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*, contribuem igualmente para o ambiente inflamatório periodontal, embora através de mecanismos menos diretamente relacionados com a citrulinização (42,64). Estas bactérias anaeróbicas produzem fatores pró-inflamatórios, incluindo LPS e proteases, e estabelecem interações sinérgicas com outros patógenos do biofilme subgingival (42). Estudos em doentes com AR demonstraram alterações na abundância relativa de espécies de *Prevotella* no microbiota oral, sugerindo um papel potencial na modulação da disbiose associada à doença (63,64).

2.3.5.3 Implicações para a interface periodontite-AR

A natureza polimicrobiana da periodontite tem implicações conceptuais e clínicas importantes para a compreensão da sua relação com a AR. A existência de múltiplos mecanismos de citrulinização, mediados por diferentes patógenos através de vias distintas, demonstra que a geração de autoantígenos citrulinados no contexto da periodontite não depende exclusivamente de *P. gingivalis* (59,65). Esta redundância mecanística sugere que a avaliação do papel de um único patógeno isolado pode ser insuficiente para captar a complexidade da relação entre disbiose periodontal e AR, reforçando a pertinência de uma abordagem ecológica e integradora.

A complexidade antigénica do biofilme disbiótico, resultante de ação combinada de múltiplas espécies bacterianas e dos seus fatores de virulência, pode contribuir para uma resposta imunitária mais diversificada e potencialmente mais patogénica (53,63). A exposição simultânea a diferentes autoantígenos citrulinados, gerados por mecanismos complementares, pode favorecer o fenómeno de *epitope spreading*, no qual a resposta autoimune se expande progressivamente para reconhecer múltiplos epítomos, amplificando a autoimunidade (59). Paralelamente, a estabilidade e a resiliência das comunidades polimicrobianas disbióticas contribuem para a cronicidade da inflamação periodontal (42,43), mantendo um estado de ativação imunitária contínua, com produção sustentada de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento de células imunitárias, criando condições favoráveis à perpetuação de respostas autoimunes (43,53).

Neste enquadramento, coloca-se uma questão conceptual relevante quanto à especificidade do papel de *P. gingivalis* na interface periodontite-AR. Embora esta bactéria apresente características únicas que a distinguem dos restantes patógenos periodontais – nomeadamente a expressão da PPAD, enzima sem equivalente funcional direto noutras espécies do biofilme subgingival, e a sua capacidade de subverter ativamente os mecanismos de imunidade inata do hospedeiro através do crosstalk TLR2/C5aR – a sua ação patogénica ocorre sistematicamente no contexto de uma disbiose polimicrobiana (43,55). A redundância dos mecanismos de citrulinização, evidenciada pelo papel complementar de *A. actinomycetemcomitans* através do mecanismo LtxA (59,65), limita a atribuição de uma especificidade absoluta a *P. gingivalis* e posiciona-a como o patógeno mais estudado e biologicamente mais

plausível de uma rede microbiana cuja ação coletiva parece ser determinante na geração de autoantígenos e na amplificação da autoimunidade sistémica.

Do ponto de vista clínico, esta perspetiva integradora tem implicações terapêuticas diretas. A abordagem mais fundamentada biologicamente não consiste na supressão seletiva de *P. gingivalis*, mas no tratamento da disbiose periodontal como um todo, através da redução global da carga bacteriana subgingival, da restauração do equilíbrio do biofilme e do controlo da inflamação local (42,44). Este princípio está alinhado com as recomendações clínicas da EFP, que privilegiam o tratamento causal não cirúrgico da periodontite: instrumentação subgingival, controlo do biofilme e modificação dos fatores de risco sistémicos, independentemente da identificação de espécies bacterianas específicas (67,68). Em doentes com AR, este princípio assume particular relevância, uma vez que o controlo global da inflamação periodontal, e não a supressão de um único patógeno, constitui o mecanismo mais plausível pelo qual o tratamento periodontal pode influenciar a carga inflamatória sistémica, conforme analisado na secção 2.6.

Em síntese, a patogénese periodontal deve ser compreendida como o resultado de uma rede de interações bacterianas e imunitárias, na qual *P. gingivalis* atua como elemento central orquestrador, mas não exclusivo (43,53). Esta visão ecológica e integradora é essencial para compreender os múltiplos mecanismos através dos quais a disbiose oral pode contribuir para a iniciação ou amplificação de respostas autoimunes relevantes para a AR, questão que será aprofundada na secção 2.6 (59,63).

2.4 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E MICROBIANOS NA INTERFACE PERIODONTITE-AR

2.4.1 Eixo mucosa-articulação

Durante décadas, a AR foi predominantemente conceptualizada como uma doença inflamatória primeiramente articular, centrada na inflamação da membrana sinovial e na destruição progressiva das estruturas osteoarticulares. No entanto, a detecção de autoanticorpos característicos da doença, nomeadamente ACPA e FR, vários anos antes do aparecimento das manifestações articulares clínicas, demonstrou de forma consistente que os processos autoimunes associados à AR se iniciam muito antes da instalação da sinovite (28,69). Esta observação fundamental conduziu a uma reconceptualização da AR como uma doença sistêmica com uma fase pré-clínica prolongada e potencial origem extra-articular, deslocando o foco da investigação da articulação para os locais onde a autoimunidade pode ser inicialmente desencadeada (30,69).

Com base nesta evidência, emergiu o conceito do eixo mucosa-articulação, que propõe que determinadas superfícies mucosas constituem locais privilegiados de iniciação da resposta autoimune que culmina na AR (69,70). De acordo com este modelo, mucosas como a oral, pulmonar e intestinal funcionam como locais primários de quebra de tolerância imunológica, onde a exposição repetida a antígenos ambientais e microbianos, em contexto de predisposição genética, pode desencadear respostas autoimunes dirigidas contra proteínas citrulinadas (69,70). A produção local de ACPA, nestes compartimentos mucosais precederia a inflamação articular, estabelecendo uma ligação funcional entre eventos imunológicos nas mucosas e patologia sinovial subsequente.

A plausibilidade deste modelo é reforçada pela detecção de marcadores de autoimunidade das mucosas em indivíduos com AR ou em risco de desenvolver a doença. A presença de IgA-ACPA constitui um indicador particularmente relevante de ativação imunitária ao nível das mucosas, uma vez que a IgA é o isotipo de imunoglobulina mais produzido ao nível das superfícies mucosais (27,69). Estudos demonstraram a presença de IgA-ACPA no fluido crevicular gengival de indivíduos com periodontite, associada a perfis do microbiota oral que incluíam uma abundância relativa tendencialmente mais elevada do género *Porphyromonas*, embora sem

significância estatística nas análises principais. Tais resultados convergem com a hipótese de que a mucosa gengival poderá constituir um local de ativação imunitária relevante para a AR, embora a produção local de ACPA neste compartimento careça ainda de confirmação definitiva (27).

As mucosas constituem interfaces altamente especializadas entre o meio externo e o sistema imunitário do hospedeiro, caracterizadas por uma exposição contínua a microrganismos, antígenos alimentares e partículas inaladas (70). Esta exposição constante exige um equilíbrio fino entre tolerância imunológica e capacidade de resposta imune eficaz contra patógenos. A ativação da imunidade inata ao nível das mucosas, associada ao recrutamento de células apresentadoras de antígenos e à polarização de respostas adaptativas específicas, incluindo linfócitos Th17 e células B, torna estas superfícies particularmente propensas a fenómenos de desregulação imunitária quando este equilíbrio é perturbado (70,71). Em indivíduos geneticamente suscetíveis, nomeadamente portadores de alelos HLA-DRB1 com o *shared epitope*, a apresentação de péptidos citrulinados ao nível das mucosas pode desencadear respostas autoimunes que subsequentemente se disseminam sistemicamente (69,70).

Entre as diferentes mucosas implicadas na patogénese da AR, a gengiva periodontal apresenta características únicas que a tornam particularmente vulnerável à iniciação de autoimunidade (55,71). A presença de inflamação crónica associada à periodontite, a ocorrência de micro-ulcerações epiteliais que expõem o tecido conjuntivo subjacente, a intensa infiltração de neutrófilos com potencial para NETose e libertação de proteínas citrulinadas, e a elevada carga bacteriana incluindo microrganismos capazes de induzir citrulinização, criam um microambiente inflamatório persistente e rico em autoantígenos potenciais (55,71). Este contexto favorece a exposição do sistema imunitário a proteínas modificadas e a produtos bacterianos imunogénicos, promovendo a ativação de vias imunes potencialmente envolvidas na perda de tolerância.

A transição da autoimunidade das mucosas para a doença articular envolve mecanismos de disseminação sistémica que permitem que células imunitárias ativadas e mediadores inflamatórios produzidos localmente alcancem as articulações (3,69). A inflamação gengival crónica não permanece confinada ao compartimento oral, podendo conduzir à libertação sistémica de citocinas pró-inflamatórias,

componentes bacterianos e células imunitárias ativadas para a circulação (3,43). Estes mediadores circulantes são capazes de amplificar respostas imunes à distância, incluindo ao nível das articulações sinoviais, e contribuir para a persistência de uma inflamação sistêmica de baixa intensidade que predispõe à instalação da sinovite (3,43).

De acordo com o modelo proposto, células B e T ativadas ao nível das mucosas poderiam migrar para outros compartimentos do organismo, incluindo a medula óssea e os tecidos sinoviais, onde podem ser reativadas na presença de autoantígenos citrulinados (69,70). Este fenómeno de *homing celular* (migração celular dirigida) estabelece uma ponte funcional entre a imunidade das mucosas e a inflamação articular, explicando como eventos imunológicos iniciados na cavidade oral podem culminar em doença sinovial clinicamente manifesta. Assim, o eixo mucosa-articulação fornece um enquadramento conceptual integrador que liga a inflamação periodontal persistente aos mecanismos sistémicos envolvidos na patogénese da AR, posicionando a periodontite como um potencial fator contribuinte para a iniciação ou amplificação da autoimunidade em indivíduos suscetíveis (55,69).

2.4.2 Da citrulinização periodontal à autoimunidade sistémica

Os mecanismos de citrulinização descritos nas secções anteriores, nomeadamente a ação da PPAD de *P. gingivalis* e a hipercitrulinização induzida pela LtxA de *A. actinomycetemcomitans*, convergem no microambiente periodontal inflamatório para gerar um amplo repertório de proteínas citrulinadas com potencial imunogénico (55,59). A presente secção analisa como esta citrulinização local se traduz na produção de ACPA e na iniciação de respostas autoimunes com relevância sistémica para a AR.

A diversidade de proteínas citrulinadas geradas no contexto da periodontite constitui um elemento central na compreensão da interface com a AR. O microambiente periodontal inflamado alberga diversos substratos proteicos do hospedeiro suscetíveis de citrulinização, nomeadamente fibrinogénio, vimentina, α -enolase, colagénio tipo II e histonas; proteínas que constituem alvos preferenciais dos ACPA na AR (24,25). A presença simultânea destas proteínas nos tecidos gengivais inflamados, associada à atividade citrulinizante de origem bacteriana e endógena, cria

condições para a geração local de neoepítomos estruturalmente semelhantes aos reconhecidos pelos ACPA na AR (25,57).

A apresentação destes péptidos citrulinados ao sistema imunitário adaptativo é fortemente condicionada pelo contexto genético do hospedeiro. Indivíduos portadores de alelos HLA-DRB1 apresentam moléculas do complexo maior de histocompatibilidade classe II com elevada afinidade para péptidos citrulinados (69,70). No microambiente gengival, propõe-se que as células dendríticas capturem proteínas citrulinadas e migrem para os gânglios linfáticos cervicais, onde poderiam apresentar estes neoantígenos a linfócitos T CD4+ num contexto de co-estimulação inflamatória (70). Esta apresentação eficiente, em indivíduos geneticamente predispostos, favorece a ativação de respostas T helper específicas e a subsequente diferenciação de linfócitos B autorreativos.

Um mecanismo particularmente relevante na transição da autoimunidade local para sistêmica é o fenómeno de *epitope spreading* (69). Inicialmente, a resposta autoimune pode ser dirigida contra um número limitado de epítomos citrulinados. No entanto, a exposição continuada a múltiplas proteínas citrulinadas, geradas por vias complementares no contexto da periodontite crónica, promove a expansão progressiva do repertório de autoantígenos reconhecidos (59,69). Este processo de diversificação antigénica correlaciona-se com a transição da fase pré-clínica para a AR clinicamente manifesta e com a severidade da doença subsequente (69).

Evidências recentes fornecem suporte direto para a produção de ACPA ao nível da mucosa oral. O estudo de Brewer et al. demonstrou que ruturas da barreira epitelial gengival, características da periodontite, permitem a exposição do sistema imunitário a proteínas citrulinadas bacterianas e do hospedeiro (72). Notavelmente, foram identificados ACPA com capacidade de reconhecer tanto proteínas citrulinadas de *P. gingivalis* como proteínas humanas homólogas, evidenciando um mecanismo de reatividade cruzada entre epítomos citrulinados bacterianos e proteínas humanas homólogas, através do qual a exposição periodontal pode contribuir para a quebra de tolerância imunológica e para o desencadeamento de autoimunidade sistêmica (72). Este achado estabelece uma ligação mecanística concreta entre a exposição a patógenos periodontais e a quebra de tolerância imunológica.

A detecção de IgA-ACPA no fluido crevicular gengival constitui evidência adicional compatível com a produção local de anticorpos ao nível da mucosa periodontal (27). A predominância da subclasse IgA, característica das respostas imunes mucosais, indica que a ativação inicial de linfócitos B autorreativos ocorre ao nível da mucosa periodontal (27,69). De acordo com este modelo, a subsequente migração destes plasmócitos para compartimentos sistêmicos, associada a mudança de classe (*class switching*) para IgG, contribuiria para a presença de ACPA circulantes que caracterizam a AR estabelecida (69). Este modelo de “origem mucosa com disseminação sistêmica” integra coerentemente os dados imunológicos e clínicos disponíveis.

A convergência de múltiplas vias de citrulinização no periodonto inflamatório – PPAD bacteriana, PAD endógenas ativadas pela inflamação e hipercitrulinização induzida por LtxA – amplifica quantitativa e qualitativamente o repertório de autoantígenos disponíveis (55,59,65). Esta redundância mecanística oferece um enquadramento interpretativo para a consistência da associação entre periodontite e AR (73), bem como para a heterogeneidade em estudos que avaliaram patógenos individuais isoladamente. Assim, a geração de neoantígenos citrulinados na interface periodontite-AR emerge como um processo multifatorial, no qual a complexidade do ecossistema microbiano oral e a resposta inflamatória do hospedeiro interagem para criar condições propícias à iniciação da autoimunidade. Contudo, importa sublinhar que a progressão da autoimunidade das mucosas para AR clinicamente manifesta ocorre apenas numa minoria dos indivíduos expostos, sugerindo que a periodontite constitui um fator contribuinte num contexto de vulnerabilidade genética e imunológica preexistente e não uma causa suficiente *per se* (69,73).

2.4.3 Alterações do microbiota oral na artrite reumatoide

Estudos baseados em sequenciação de nova geração demonstraram que o microbiota oral de doentes com AR difere significativamente do observado em indivíduos saudáveis (14,74). O trabalho de Scher et al. analisou o microbiota subgengival de doentes com AR de início recente, nunca tratados, demonstrando que as diferenças microbianas observadas eram em grande parte atribuíveis à severidade da periodontite e não específicas da AR *per se*, sendo *Prevotella* e *Leptotrichia* os únicos taxa característicos destes doentes independentemente do estado periodontal (74). Estudos subsequentes sugeriram que a abundância de *P. gingivalis* e a atividade

da PPAD podem estar associadas aos níveis de ACPA, sugerindo um papel potencial na quebra de tolerância imunológica (55,63).

A interpretação destas alterações é complexificada pela questão de direcionalidade causal. A disbiose periodontal pode contribuir para a autoimunidade através dos mecanismos descritos nas secções anteriores. Inversamente, a inflamação sistémica da AR pode favorecer a expansão de patobiontes orais (14,63). Esta bidirecionalidade implica que a AR e periodontite se reforçam mutuamente, criando um ciclo de amplificação inflamatória.

A deteção de assinaturas microbianas específicas associadas à presença de IgA-ACPA no fluido gengival indica que a composição qualitativa do microbiota poderá influenciar a resposta autoimune, embora a contribuição independente da composição microbiana face à severidade da periodontite necessite de confirmação adicional (27). Adicionalmente, tem sido proposto que a exposição crónica a padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) de origem oral possa induzir um estado de imunidade treinada, no qual células da imunidade inata seriam reprogramadas epigeneticamente, tornando-se hiper-responsivas a estímulos subsequentes, o que poderia participar na manutenção da inflamação ao nível articular (3).

A relevância clínica destas observações é reforçada pela correlação reportada na literatura entre perfis microbianos disbióticos e maior atividade da AR, avaliada pelo índice de atividade da doença em 28 articulações (DAS28) (63). Em síntese, as alterações do microbiota oral na AR transcendem a mera coexistência de duas doenças inflamatórias, apontando para uma interação funcional bidirecional com implicações clínicas relevantes (14,63,74).

2.4.4 NETose como mecanismo de amplificação autoimune

A NETose constitui um mecanismo da imunidade inata através do qual os neutrófilos libertam estruturas extracelulares conhecidas como armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET), compostas por DNA, histonas e proteínas antimicrobianas (75). Embora fisiologicamente relevante na defesa antimicrobiana, a NETose excessiva adquire carácter patológico em doenças autoimunes, incluindo a AR (75,76).

O papel da NETose na interface periodontite-AR assenta em dois mecanismos complementares. Primeiro, durante a formação de NET, enzimas PAD endógenas são

ativadas, promovendo a citrulinização de histonas e outras proteínas intracelulares (76). Estes autoantígenos citrulinados, libertados no espaço extracelular, podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário adaptativo, contribuindo para a produção de ACPA – estabelecendo assim uma via de geração de autoantígenos complementar à citrulinização mediada por PPAD descrita anteriormente (75,76). Segundo, os componentes das NET exercem efeitos pró-inflamatórios diretos, ativando células imunológicas residentes e estimulando a produção de citocinas no microambiente sinovial, perpetuando a inflamação articular (76).

Notavelmente, os próprios ACPA e os complexos imunes que formam constituem potentes indutores de NETose, estabelecendo um ciclo de retroalimentação positiva no qual a NETose gera autoantígenos citrulinados que estimulam a produção de ACPA, e estes, por sua vez, promovem nova NETose, amplificando progressivamente a resposta autoimune (76).

A periodontite crónica constitui um estímulo persistente à ativação neutrofílica. A inflamação gengival prolongada, associada à presença contínua de patógenos como *P. gingivalis*, favorece um estado de hiperativação dos neutrófilos com maior propensão à NETose (55,75). Notavelmente, as gingipaínas de *P. gingivalis* podem ativar diretamente neutrófilos através do recetor ativado por protease 2, potenciando a libertação de NET. Contudo, estas NET induzidas por gingipaínas apresentam atividade bactericida reduzida, o que favorece a persistência bacteriana ao mesmo tempo que amplifica a geração de autoantígenos citrulinados, constituindo assim uma via adicional pela qual a infeção periodontal pode contribuir para a autoimunidade sistémica (55).

A convergência entre NETose, citrulinização e inflamação crónica posiciona este mecanismo como um amplificador relevante na interface periodontite-AR, ligando a ativação neutrofílica persistente no periodonto à geração de autoantígenos com potencial patogénico articular. Apesar da sua relevância biológica, a contribuição relativa da NETose para a patogénese da AR em contexto periodontal é ainda difícil de quantificar. Os estudos disponíveis são maioritariamente observacionais ou experimentais, e a demonstração de que a NETose de origem periodontal contribui diretamente para a artrite e não apenas coexiste com ela, exige desenhos longitudinais prospectivos ainda escassos na literatura (75,76).

2.4.5 Vias IL-6 e IL-17 como mediadores partilhados

A fisiopatologia da AR é sustentada por uma rede complexa de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais a IL-6 e a IL-17 ocupam posições centrais, conforme detalhado anteriormente. Assim, a presente secção analisa especificamente como estas vias funcionam como mediadores partilhados entre inflamação periodontal e articular.

A IL-6 constitui uma citocina de interface entre inflamação local e manifestações sistémicas. Na periodontite, níveis elevados de IL-6 são produzidos localmente no tecido gengival inflamado e libertados para a circulação sistémica, contribuindo para o estado inflamatório crónico de baixo grau (3,77). Na AR, a IL-6 promove a diferenciação de linfócitos T e B, a produção de proteínas de fase aguda e a ativação osteoclástica (36,77). A eficácia clínica dos antagonistas do recetor da IL-6 na AR confirma o papel central desta citocina e sugere que fontes periféricas de IL-6, incluindo o periodonto inflamado, podem contribuir para a carga inflamatória sistémica relevante para a atividade articular (77).

O eixo IL-23/Th17/IL-17 representa outra via partilhada entre ambas as patologias. Na periodontite, células Th17 infiltram os tecidos gengivais e produzem IL-17, que amplifica a inflamação local e promove a reabsorção óssea alveolar através da indução de RANKL (3,48,78). Na AR, a IL-17 exerce efeitos semelhantes no microambiente sinovial, contribuindo para a destruição osteoarticular (78). Notavelmente, *P. gingivalis* pode promover a diferenciação de células Th17, nomeadamente através da ativação de vias mediadas por TLR e da produção de citocinas polarizantes como a IL-23, estabelecendo um mecanismo pelo qual a infeção periodontal pode amplificar respostas Th17 com repercussões sistémicas (61,78).

A partilha destas vias de sinalização confere plausibilidade mecanística à associação epidemiológica entre periodontite e AR, e sugere que o controlo periodontal pode potencialmente modular a inflamação sistémica. Contudo, a convergência de citocinas não implica necessariamente que a inflamação periodontal seja uma causa direta da inflamação sinovial; as duas condições podem partilhar um contexto inflamatório sistémico comum. A hierarquia causal entre inflamação periodontal e articular continua ser um dos principais pontos em aberto neste domínio (3,63,78).

2.4.6 Translocação bacteriana e detecção de DNA bacteriano em articulações

A periodontite crônica, caracterizada por ulceração do epitélio da bolsa periodontal, facilita episódios repetidos de bacteremia transitória durante atividades cotidianas como mastigação e higiene oral (43,55). Esta exposição sistêmica recorrente a bactérias orais ou aos seus componentes estruturais estabelece uma via potencial de comunicação entre o foco infeccioso periodontal e tecidos distantes, incluindo as articulações.

A evidência mais direta desta translocação provém do estudo de Reichert et al., que demonstrou a presença de DNA bacteriano de origem oral, incluindo de patógenos periodontais, no líquido sinovial de doentes com AR (79). Este achado é particularmente relevante porque constitui prova objetiva de que material bacteriano pode efetivamente alcançar o compartimento articular a partir da cavidade oral. Importa salientar que a detecção de DNA bacteriano não implica necessariamente infecção articular ativa; contudo, fragmentos bacterianos como DNA e LPS são reconhecidos por receptores Toll-like como TLR-2 ou TLR-4 (54), cuja ativação no ambiente sinovial pode promover a produção de citocinas pró-inflamatórias e, no contexto do microambiente sinovial, perpetuar a inflamação crônica mesmo na ausência de bactérias viáveis (43,55).

A capacidade de *P. gingivalis* alcançar tecidos distantes é corroborada por estudos noutros contextos patológicos. A detecção desta bactéria e das suas gingipaínas em tecido cerebral de doentes com doença de Alzheimer demonstra o potencial de disseminação sistêmica e a persistência em nichos inflamatórios distantes (80). Embora o contexto seja diferente, estes dados reforçam a plausibilidade biológica de que componentes de *P. gingivalis* possam igualmente alcançar e influenciar o microambiente articular.

Em síntese, a translocação microbiana integra-se no modelo fisiopatológico multifatorial da interface periodontite-AR, atuando em complementaridade com os mecanismos de citrulinização, NETose e ativação do eixo IL-23/Th17/IL-17, consolidando o conceito de eixo mucosa-articulação. A convergência destas vias confere plausibilidade mecanística robusta à associação epidemiológica entre

periodontite e AR. Contudo, a maioria dos dados provém de modelos experimentais in vitro ou animais, e a hierarquia e cronologia destes mecanismos em contexto clínico humano permanecem incompletamente esclarecidas – limitação que condiciona a tradução direta deste conhecimento para recomendações terapêuticas, aspeto abordado nas secções 2.5 e 2.6 (43,55,79,80).

2.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

2.5.1 Periodontite como fator de risco modificável para artrite reumatoide

A conceptualização da periodontite como fator de risco modificável para a AR constitui uma implicação clínica direta dos mecanismos fisiopatológicos detalhados nas secções anteriores. Um fator de risco modificável define-se como uma condição cuja intervenção pode reduzir a probabilidade de ocorrência ou a progressão de uma doença. A periodontite enquadra-se nesta categoria, representando uma doença inflamatória crónica prevenível e tratável, cuja progressão pode ser controlada por medidas terapêuticas bem estabelecidas (81). De forma análoga à relação documentada entre periodontite e doenças cardiovasculares, a evidência disponível sugere que o controlo da inflamação periodontal poderá ter repercussões sistémicas relevantes no contexto da AR (3,82).

Conforme abordado na secção 1.2, a associação epidemiológica entre periodontite e AR encontra suporte em diversas meta-análises que evidenciam uma probabilidade acrescida de desenvolver AR em indivíduos com doença periodontal (2,12). Esta associação revela-se robusta à correção de potenciais variáveis de confundimento de natureza sociodemográfica e comportamental, mantendo-se consistente em diferentes contextos populacionais (11). Embora dados observacionais não permitam inferir causalidade direta, a sua coerência com os mecanismos biológicos descritos nas secções 2.3 e 2.4 – nomeadamente a citrulinização mediada por PPAD, a NETose e a translocação bacteriana – reforça a plausibilidade de um contributo causal da periodontite para o risco de AR (55,63).

Abordagens de randomização mendeliana têm sido utilizadas para ultrapassar limitações dos estudos observacionais. Estudos de randomização mendeliana indicam que a predisposição genética para periodontite está associada a maior risco de AR, sugerindo uma relação potencialmente causal (13). Contudo, estes estudos apresentam limitações metodológicas na definição dos instrumentos genéticos, pelo que os resultados devem ser interpretados com prudência.

Entre os diferentes perfis microbiológicos da periodontite, a presença de *P. gingivalis* tem sido associada de forma particularmente consistente ao risco de AR

(15,73). Conforme detalhado na secção 2.3.3, a expressão de PPAD por *P. gingivalis* posiciona esta bactéria não apenas como marcador microbiológico, mas como potencial mediador ativo na quebra de tolerância imunológica característica da AR (55). Do ponto de vista clínico, estes dados sustentam a pertinência de um rastreio periodontal sistemático em todos os doentes com AR estabelecida, bem como em indivíduos com fatores de risco para AR, nomeadamente portadores de ACPA ou com história familiar de doença reumática (11,63).

A “modificabilidade” do risco é sustentada por evidências provenientes de estudos intervencionais. Uma revisão sistemática recente, englobando 21 estudos, dos quais 10 ensaios clínicos randomizados, demonstrou que o tratamento periodontal não cirúrgico se associa a melhorias moderadas nos parâmetros de atividade da AR, nomeadamente na redução do DAS28, embora com níveis variáveis de risco de viés (83). O ensaio randomizado ESPERA, apesar de ter evidenciado uma melhoria significativa dos parâmetros periodontais após tratamento, não demonstrou efeito significativo sobre o DAS28 (84). Este resultado negativo deve ser interpretado à luz das limitações do estudo, nomeadamente a reduzida dimensão amostral ($n = 22$), o curto período de seguimento (3 meses) e a ausência de critérios pré-especificados para a severidade da periodontite e a atividade da AR na seleção dos doentes (84). A convergência global destes dados sugere que a intervenção periodontal poderá ter repercussões mensuráveis na doença reumatológica, justificando a realização de ensaios futuros com amostras mais robustas.

Em síntese, a convergência entre evidência epidemiológica, plausibilidade mecanística e dados intervencionais sustenta a conceptualização da periodontite como condição potencialmente modificável no contexto do risco de AR. Esta perspetiva justifica as intervenções preventivas e terapêuticas periodontais discutidas nas secções seguintes, posicionando o controlo da inflamação oral como componente relevante na abordagem global do doente com AR ou em risco de desenvolver esta patologia.

2.5.2 Relação entre severidade da periodontite e atividade da artrite reumatoide

Para além do risco de ocorrência abordado na secção anterior, a literatura sugere uma relação dose-resposta entre severidade da periodontite e a atividade

clínica da AR. Diversos estudos clínicos demonstraram que doentes com AR e periodontite moderada a severa apresentam maior atividade inflamatória articular comparativamente às formas leves ou sem doença periodontal relevante. Parâmetros periodontais como PPD, CAL e BOP correlacionam-se positivamente com índices de atividade da AR, nomeadamente o DAS28, bem como marcadores sistêmicos como PCR e VHS (2,11,63). Estes dados sugerem que a carga inflamatória periodontal poderá refletir-se na inflamação sistêmica e contribuir para a exacerbação da atividade articular. Esta correlação tem implicações práticas diretas, na medida em que a avaliação da severidade periodontal, segundo a classificação por estádios e graus de 2018, deveria ser considerada como parâmetro complementar na estratificação do risco inflamatório global do doente com AR (11,63).

A severidade da periodontite tem sido igualmente associada a perfis autoimunes mais marcados. Estudos clínicos demonstram que doentes com periodontite severa apresentam títulos mais elevados de FR (85) e maior prevalência de ACPA (15). Adicionalmente, níveis aumentados de anticorpos dirigidos contra *P. gingivalis* correlacionam-se com marcadores de autoimunidade sistêmica, reforçando a hipótese de que a infeção periodontal por este patógeno específico poderá contribuir para a amplificação de vias autoimunes características da AR (73,85). Esta convergência entre destruição periodontal e autoimunidade sistêmica é consistente com os mecanismos de citrulinização e produção de ACPA descritos anteriormente.

Num plano microbiológico, em consonância com os dados apresentados na secção 2.4.3, a composição do microbiota oral difere significativamente entre doentes com AR e indivíduos saudáveis, com estudos transversais a reportar um aumento relativo de patobiontes periodontais, incluindo *P. gingivalis*, em doentes com doença ativa (14,63,64). Importa salientar que a relação não se limita à presença bacteriana isolada, mas envolve a interação complexa entre disbiose, inflamação local e resposta imunitária do hospedeiro.

Num estudo observacional, foi demonstrado que a presença de doença periodontal ativa pode comprometer a resposta terapêutica aos agentes biológicos anti-TNF, com ausência de melhoria significativa do DAS28, da PCR e da VHS nos doentes com periodontite não tratada, comparativamente aos doentes sem doença periodontal (86). Estes dados sugerem que o estado inflamatório gengival persistente

poderá constituir uma fonte adicional de estimulação imunológica, não controlada pelo tratamento sistémico da AR.

Globalmente, a evidência disponível indica uma relação consistente entre severidade periodontal e atividade da AR, embora a natureza correlacional dos dados não permita inferir causalidade direta. Estes achados sustentam a relevância clínica da avaliação periodontal sistemática no seguimento do doente com AR, permitindo a estratificação de risco e a identificação de perfis com maior atividade inflamatória (11,63). Esta perspetiva fundamenta o interesse terapêutico do controlo da inflamação periodontal, abordado na secção seguinte.

2.5.3 Impacto do tratamento periodontal na inflamação sistémica e nos marcadores da artrite reumatoide

Conforme detalhado nas secções anteriores (2.4.5 e 2.4.6), a periodontite constitui uma fonte crónica de inflamação local com potencial repercussão sistémica, através da libertação persistente de citocinas pró-inflamatórias e por episódios recorrentes de bacteremia transitória. Em doentes com AR, cuja fisiopatologia é sustentada por redes inflamatórias semelhantes, a inflamação oral poderá exercer um efeito aditivo sobre a inflamação sinovial (3,63). Esta fundamentação biológica sustenta a hipótese de que o tratamento periodontal possa reduzir a carga inflamatória sistémica e modular a atividade da AR.

Estudos clínicos iniciais demonstraram que o tratamento periodontal não cirúrgico se associa a reduções significativas de marcadores inflamatórios sistémicos em doentes com AR. Erciyas et al. reportaram diminuição da PCR e da VHS após raspagem e alisamento radicular (87). Paralelamente, Kurgan et al. verificaram redução de mediadores inflamatórios no fluido crevicular gengival, incluindo IL-6, metaloproteinase-8 da matriz (MMP-8) e prostaglandina E2 (PGE₂), evidenciando impacto biológico direto sobre o microambiente periodontal (88). Estas observações indicam que o tratamento periodontal não cirúrgico reduz eficazmente a inflamação local no microambiente periodontal, embora a tradução direta destas alterações locais em modulação da inflamação sistémica necessite de confirmação adicional.

Investigações subsequentes reportaram melhorias moderadas, mas estatisticamente significativas, nos índices de atividade da AR após tratamento periodontal, incluindo reduções no DAS28 e no número de articulações dolorosas

(83,87). Um aspecto clinicamente relevante é que estas melhorias ocorreram sem alterações substanciais na terapêutica reumatológica de base, sugerindo que o controlo da inflamação periodontal poderá exercer influência adicional na modulação da atividade articular. Contudo, a magnitude do efeito permanece variável entre estudos, refletindo a heterogeneidade clínica de ambas as patologias.

O ensaio clínico randomizado ESPERA avaliou o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico em doentes com AR moderadamente ativa e periodontite diagnosticada, num desenho bicêntrico com seguimento de três meses. O estudo confirmou a segurança e exequibilidade da intervenção periodontal nesta população, com melhoria significativa dos parâmetros de inflamação periodontal. Contudo, não foi demonstrado qualquer efeito significativo sobre o DAS28, a PCR, a VHS ou os índices articulares, tendo o ensaio sido interrompido precocemente por razões de futilidade, o que resultou numa dimensão amostral inferior à prevista e em poder estatístico insuficiente para detetar diferenças clinicamente relevantes (84). Os autores reconhecem que a população incluída, maioritariamente com AR severa e de longa evolução, pode não ser representativa do espectro global da doença, sugerindo que doentes em fase mais precoce poderão beneficiar de forma diferente desta intervenção.

Revisões sistemáticas recentes que sintetizam a evidência disponível, confirmam que o tratamento periodontal está consistentemente associado a melhoria dos parâmetros inflamatórios sistémicos em doentes com AR (11,83,89). Na prática clínica, estes dados suportam a recomendação do tratamento periodontal ativo em todos os doentes com AR que apresentem periodontite diagnosticada, independentemente do estágio da doença reumatológica. A interpretação clínica destes resultados deve manter-se prudente quanto à magnitude do efeito sobre a atividade articular, mas o conjunto de evidência apoia a inclusão do tratamento periodontal como componente adjuvante na abordagem global do doente com AR.

Esta estratégia não substitui a terapêutica reumatológica, mas pode contribuir para reduzir a carga inflamatória sistémica, reforçando a racionalidade de uma abordagem integrada que será detalhada mais tarde.

2.5.4 Estratégias de prevenção periodontal em doentes com artrite reumatoide

2.5.4.1 Justificação biológica e clínica da prevenção periodontal

A prevenção periodontal em doentes com AR deve ser enquadrada numa perspetiva de medicina preventiva aplicada a doenças inflamatórias sistémicas. Conforme já detalhado nas secções anteriores, a periodontite constitui uma patologia inflamatória crónica induzida por disbiose microbiana, capaz de contribuir para uma carga inflamatória sistémica sustentada (3,81). Nos doentes com AR, já caracterizados por ativação imunitária crónica, a presença concomitante da periodontite pode atuar como fator adicional de amplificação inflamatória (63).

Neste contexto, a prevenção periodontal não se limita à preservação da saúde oral, mas insere-se numa lógica de medicina preventiva integrada, orientada para a redução do risco inflamatório global. Estudos epidemiológicos recentes reforçam a elevada prevalência de periodontite em doentes com AR, frequentemente com apresentação subclínica, justificando a implementação de estratégias de rastreio sistemático nesta população (11,63). Assim, integrar a avaliação periodontal no seguimento do doente com AR constitui uma medida clinicamente fundamentada. Neste sentido, recomenda-se que todo o doente com diagnóstico de AR beneficie de uma avaliação periodontal completa, incluindo exame clínico com sondagem de seis pontos por dente e avaliação radiográfica quando indicada, idealmente no momento do diagnóstico ou o mais precocemente possível, com reavaliações sistemáticas (67,81).

2.5.4.2 Prevenção primária e controlo do biofilme oral

A prevenção primária da periodontite baseia-se no controlo eficaz do biofilme oral, considerado o principal determinante etiológico da inflamação gengival (81). As diretrizes clínicas recomendam instruções individualizadas de higiene oral, reforço motivacional, educação terapêutica contínua e manutenção periódica profissional (67,81).

Nos doentes com AR, estas medidas devem ser adaptadas às limitações funcionais frequentemente associadas à doença, nomeadamente dor articular, rigidez matinal e diminuição da destreza manual (63). A utilização de escovas elétricas osciloro-rotativas, recomendadas pelas diretrizes da EFP como alternativa eficaz para o

controlo do biofilme (67), é particularmente pertinente nesta população, dadas as limitações funcionais frequentemente associadas à AR (63). Esta adaptação traduz uma abordagem preventiva realista e centrada no paciente, alinhada com os princípios de cuidados periodontais individualizados.

2.5.4.3 Prevenção secundária e integração terapêutica

A prevenção secundária envolve o diagnóstico precoce e o tratamento atempado da periodontite, com o objetivo de interromper a progressão inflamatória e minimizar as suas repercussões sistémicas. Conforme demonstrado na secção 2.5.3, o tratamento periodontal não cirúrgico associa-se à redução da inflamação local e dos marcadores inflamatórios sistémicos, podendo contribuir para uma diminuição moderada da atividade da AR em determinados doentes (83,87).

A implementação de protocolos de rastreio periodontal sistemático em consultas de reumatologia, associada à referenciação atempada para avaliação e tratamento periodontal, constitui uma estratégia de prevenção secundária clinicamente relevante. Os critérios que devem orientar a referenciação ao periodontista incluem a presença de profundidade de sondagem igual ou superior a 4mm em múltiplos sítios, BOP superior a 10%, evidência radiográfica de perda óssea alveolar ou mobilidade dentária patológica (67,68). As diretrizes da European Federation of Periodontology (EFP) fornecem um enquadramento estruturado para a abordagem por fases da periodontite, aplicável também a doentes com comorbilidades sistémicas (67).

Assim, o controlo periodontal deve ser encarado como componente integrável numa estratégia preventiva mais ampla, orientada para reduzir fontes periféricas de inflamação no doente reumático. Esta perspetiva fundamenta a necessidade de uma abordagem terapêutica individualizada, detalhada mais à frente.

2.5.5 Abordagem terapêutica periodontal individualizada em doentes com artrite reumatoide

O tratamento periodontal em doentes com AR deve apoiar-se nas recomendações clínicas estabelecidas para a periodontite, nomeadamente nas diretrizes S3 da EFP, que definem uma abordagem estruturada por fases, centrada no controlo da infeção e na manutenção ao longo prazo (67,68). Contudo, a presença

de uma doença inflamatória sistêmica crônica como a AR, frequentemente acompanhada de terapêuticas imunomoduladoras, impõe a necessidade de uma adaptação clínica individualizada. Esta individualização não constitui uma exceção às diretrizes, mas sim uma aplicação contextualizada que integra fatores sistêmicos capazes de influenciar a resposta tecidual, o risco infeccioso e o planejamento terapêutico global.

A decisão terapêutica deve assentar numa avaliação que combine a estratificação do risco periodontal, considerando estágio, grau, profundidade de sondagem e BOP, com a análise do contexto sistêmico da AR, incluindo atividade da doença pelo DAS28, perfil serológico e regime terapêutico em curso (63). Evidências recentes sugerem que a atividade inflamatória sistêmica pode modular a resposta ao tratamento periodontal, associando-se a uma inflamação gengival mais persistente e uma resposta potencialmente menos favorável ao tratamento periodontal em doentes com AR ativa (63). Assim, uma abordagem por fases, com controlo etiológico inicial seguido de reavaliação clínica, permite ajustar progressivamente os objetivos terapêuticos à evolução sistêmica do doente.

No que diz respeito à terapêutica farmacológica da AR, a maioria dos doentes encontra-se sob DMARD convencionais: nomeadamente metotrexato, leflunomida ou hidroxicloroquina, agentes biológicos, em particular inibidores do TNF- α , da IL-6 ou dos linfócitos B, ou corticoterapia sistêmica. A evidência disponível, incluindo os ensaios OPERA e ESPERA, demonstra que o tratamento periodontal não cirúrgico é seguro e bem tolerado nesta população, não exigindo, na maioria dos casos, suspensão de terapêutica reumatológica (83,84,90). Revisões sistemáticas confirmam a ausência de eventos adversos significativos associados à terapia periodontal não cirúrgica nesta população (83).

Um aspeto clínico frequentemente subestimado nesta população diz respeito ao impacto das terapêuticas da AR sobre a saúde oral. O metotrexato pode associar-se a estomatite ulcerativa, um efeito adverso bem documentado que deve ser monitorizado pelo médico dentista. No que respeita aos agentes biológicos, embora associados a um risco infeccioso geral acrescido, os dados disponíveis sugerem que os inibidores do TNF- α exercem efeitos tendencialmente benéficos sobre os parâmetros periodontais, incluindo redução do BOP e da profundidade de sondagem (91). Contudo, a imunossupressão associada justifica uma vigilância periodontal

reforçada. A xerostomia, frequentemente reportada em doentes com AR, seja como manifestação do síndrome de Sjögren secundário, seja como efeito adverso de fármacos como hidroxicloroquina ou antidepressivos prescritos em comorbilidade, constitui um fator agravante do risco de periodontite, na medida em que reduz o fluxo salivar protetor e favorece a disbiose do biofilme subgengival (91). O médico dentista deve, por isso, rastrear sistematicamente a xerostomia nesta população, recorrendo a medidas de substituição salivar, estimulação da salivação e reforço das instruções de higiene oral.

Para procedimentos cirúrgicos invasivos, a avaliação individualizada do risco infeccioso e da capacidade de cicatrização é recomendada, particularmente em doentes sob bioterapias ou com atividade inflamatória elevada. Nestes casos, a coordenação com o reumatologista é indispensável para otimizar o timing terapêutico.

Embora não existam recomendações específicas para a gestão perioperatória de DMARD no contexto de procedimentos dentários, os princípios gerais de gestão terapêutica da AR (23,92), e as recomendações perioperatórias desenvolvidas para cirurgias ortopédicas sugerem a manutenção dos DMARD convencionais e a consideração da suspensão temporária dos agentes biológicos antes de intervenções cirúrgicas de grande porte. Esta decisão deve ser tomada de forma partilhada entre o médico dentista e o reumatologista.

Importa igualmente considerar o impacto recíproco do tratamento da AR sobre o microbiota oral. Estudos recentes sugerem que determinados agentes biológicos, nomeadamente os inibidores do TNF- α , podem modificar a composição do microbiota oral, com efeitos variáveis sobre a abundância relativa de patógenos periodontais, incluindo *P. gingivalis* (91). Embora os dados disponíveis sejam ainda preliminares, este achado reforça a pertinência de uma monitorização periodontal continuada ao longo do tratamento da AR, uma vez que a resposta microbiológica pode variar consoante o regime terapêutico instituído.

A manutenção periodontal assume um papel central nesta população. A natureza crónica e inflamatória da AR pode predispor a maior suscetibilidade a recorrências periodontais, justificando intervalos de suporte potencialmente mais curtos em doentes de maior risco, embora esta recomendação se baseie no raciocínio clínico e nos princípios gerais de manutenção periodontal, não existindo ainda

evidência específica que defina a periodicidade ideal nesta população (67,68). A periodicidade deve basear-se numa estratificação individual que integre parâmetros periodontais e sistêmicos, assegurando estabilidade ao longo prazo e reduzindo o potencial contributo da inflamação periodontal para a carga inflamatória sistémica do doente reumático.

2.5.6 Integração entre medicina dentária e reumatologia na gestão da artrite reumatoide

A gestão contemporânea da AR reconhece a importância de abordar múltiplas fontes de inflamação que podem contribuir para a carga inflamatória global do doente (3). Neste contexto, a integração entre medicina dentária e reumatologia deve ser entendida não apenas como complementar, mas como potencialmente estrutural na abordagem do doente com AR.

O médico dentista assume um papel específico e distinto no seguimento do doente com AR. Para além do diagnóstico e tratamento da doença periodontal, compete-lhe a identificação precoce de focos inflamatórios orais, a implementação de estratégias preventivas individualizadas e a manutenção da estabilidade periodontal ao longo prazo (67). A inclusão sistemática da avaliação periodontal no percurso assistencial do doente reumático representa uma medida de racionalização clínica, recomendando-se, com base no racional biológico disponível, uma avaliação periodontal completa no momento do diagnóstico de AR e reavaliações periódicas, com intervalos adaptados ao risco individual (67,81).

A colaboração com o reumatologista acrescenta uma dimensão decisiva à qualidade dos cuidados. A troca estruturada de informação clínica – incluindo atividade da doença (DAS28), regime terapêutico e alterações recentes na medicação – permite ao médico dentista adaptar o planeamento terapêutico (63,91). Reciprocamente, a comunicação do estado periodontal ao reumatologista pode contribuir para a compreensão de flutuações na atividade inflamatória sistémica e para a identificação de fatores modificáveis adicionais.

Esta integração enquadra-se nos princípios de medicina personalizada. A AR é uma doença heterogénea, com variações significativas na atividade inflamatória, no perfil imunológico e na resposta terapêutica (92). A saúde periodontal representa um fator modificável dentro deste ecossistema inflamatório complexo. A incorporação

sistemática da medicina dentária na gestão do doente reumático traduz-se numa abordagem centrada no paciente, que considera simultaneamente determinantes sistémicos e locais da inflamação (3). Neste modelo, o controlo da doença periodontal não constitui apenas um objetivo odontológico, mas parte integrante da estratégia global da modulação da carga inflamatória.

Em síntese da presente secção, a evidência disponível sustenta a integração da saúde periodontal na abordagem global do doente com AR, com fundamento biológico plausível (3,63) e suporte de ensaios clínicos preliminares, embora de dimensão ainda limitada (83,84,90). O tratamento periodontal não cirúrgico emerge como intervenção modificável com potencial impacto sistémico, particularmente em doentes com doença periodontal ativa e AR de difícil controlo. Contudo, a heterogeneidade dos estudos clínicos disponíveis, a variabilidade dos critérios de resposta utilizados e a ausência de ensaios de larga escala com seguimento prolongado impedem conclusões definitivas sobre a magnitude do efeito e a identificação dos subgrupos com maior benefício potencial (83). A colaboração interdisciplinar entre medicina dentária e reumatologia, embora recomendada, permanece subutilizada na prática clínica, constituindo um domínio de melhoria com impacto direto na qualidade de vida dos doentes (63,91).

2.6 CONTROVÉRSIAS, LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

A interface entre periodontite e AR constitui um campo de investigação em expansão, sustentado por plausibilidade biológica robusta e convergência de dados epidemiológicos. Contudo, a literatura não é isenta de controvérsias. A presente secção analisa criticamente as inconsistências observadas, identifica as principais limitações metodológicas que condicionam a interpretação dos resultados e delinea as perspetivas de investigação futura que poderão contribuir para o esclarecimento das questões em aberto.

2.6.1 Resultados discordantes na literatura

Apesar da consistência global das associações reportadas entre periodontite e AR na maioria dos estudos epidemiológicos, a literatura não é unânime. Diversos estudos clínicos não identificaram uma relação estatisticamente significativa entre estas duas entidades, particularmente quando analisados parâmetros periodontais isolados ou quando os grupos de controlo apresentavam elevada prevalência de inflamação gengival subclínica (14,74). Adicionalmente, a partilha de mediadores biológicos entre as duas patologias permanece controversa, com resultados contraditórios relativamente a citocinas pró-inflamatórias e polimorfismos genéticos (93).

Quando a análise é centrada especificamente em *P. gingivalis*, os resultados tornam-se igualmente heterogêneos. Alguns estudos não identificaram diferenças significativas na deteção direta de *P. gingivalis* no biofilme subgengival entre doentes com AR e controlos (74), embora associações tenham sido reportadas ao nível serológico (15). Uma meta-análise recente de Li et al. confirmou uma associação global entre *P. gingivalis* e AR, mas identificou elevada heterogeneidade entre estudos, com resultados variáveis conforme o método de deteção utilizado (73). A existência destes resultados discordantes não invalida a plausibilidade biológica da interface periodontite-AR, mas evidencia que o fenómeno é complexo, multifatorial e dependente do contexto clínico e populacional.

2.6.2 Limitações metodológicas relacionadas com as definições operacionais

A interpretação das inconsistências identificadas exige uma análise crítica das limitações metodológicas que atravessam este campo de investigação. Um dos principais obstáculos reside na variabilidade histórica das definições operacionais de periodontite. Antes da introdução da classificação internacional de 2017-2018, os estudos utilizaram critérios diagnósticos heterogêneos, baseados isoladamente em perda óssea radiográfica, PPD, CAL ou BOP, frequentemente sem distinção clara entre severidade, extensão e progressão da doença (39,41). Esta diversidade metodológica compromete a comparabilidade direta entre estudos, na medida em que dois trabalhos podem aparentemente avaliar “periodontite”, mas na prática medir fenótipos clínicos distintos. A adoção da nova classificação trouxe maior padronização, permitindo distinguir entre estádios clínicos e perfis de risco individual, porém muitos dos estudos que fundamentam o debate periodontite-AR foram conduzidos antes desta uniformização.

Limitações semelhantes aplicam-se à própria definição de AR nos estudos incluídos na literatura. Nem todas as investigações utilizaram critérios diagnósticos idênticos e, mesmo quando recorreram a classificações internacionais como os critérios ACR/EULAR de 2010 (19), a composição das amostras variou substancialmente. Alguns estudos incluíram doentes com AR estabelecida, de longa duração e sob terapêutica imunomoduladora intensiva, enquanto outros analisaram fases muito precoces da doença ou indivíduos em risco com autoanticorpos positivos, mas sem manifestação articular clara. Esta heterogeneidade é particularmente relevante porque os mecanismos imunológicos variam conforme o estágio da doença, pelo que a ausência de associação em determinadas amostras pode refletir o momento evolutivo da AR analisada e não necessariamente inexistência de interação biológica. Revisões sistemáticas e meta-análises reconhecem explicitamente estas inconsistências, sublinhando a necessidade de prudência interpretativa perante dados correlacionais (1,2).

2.6.3 Fatores de confusão e variabilidade geográfica e populacional

O controlo inadequado de fatores de confusão constitui outro elemento crítico na avaliação desta relação. Periodontite e AR partilham determinantes comuns,

incluindo tabagismo, idade avançada e exposição a inflamação sistémica crónica (1,2). Nem todos os estudos ajustaram adequadamente estes fatores, e em alguns casos variáveis importantes foram medidas de forma simplificada ou não consideradas no modelo estatístico. A ausência de controlo rigoroso pode levar tanto à sobrestimação como à subestimação da associação observada. O tabagismo constitui o exemplo mais ilustrativo: sendo simultaneamente fator de risco para periodontite e para AR, a sua não correção pode criar associações espúrias ou amplificar artificialmente a magnitude da relação observada.

A distribuição geográfica heterogénea de ambas as patologias acrescenta complexidade adicional à interpretação dos resultados. Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência e severidade da periodontite variam consideravelmente entre regiões e países (94), reflexo de diferenças socioeconómicas, no acesso a cuidados de saúde e nos hábitos de higiene oral. De forma semelhante, a AR apresenta distribuição geográfica heterogénea, com diferenças na incidência e prevalência entre continentes e populações específicas (5,6). Esta variabilidade implica que uma associação observada em determinada população pode não ser replicada noutra, não necessariamente por ausência de relação biológica, mas por diferenças na carga basal das doenças, na estrutura demográfica ou na exposição a fatores de risco. A composição do microbiota oral apresenta igualmente variação significativa entre indivíduos e populações, com estudos comparativos a demonstrar que *P. gingivalis* não é consistentemente dominante em todos os contextos e que outras espécies periodontopatogénicas podem estar mais representadas em determinados grupos (14,63,74).

2.6.4 Limitações dos estudos de intervenção periodontal

As dificuldades metodológicas estendem-se também aos estudos intervencionais que avaliam o impacto do tratamento periodontal na atividade da AR. Embora alguns trabalhos reportem melhoria de marcadores inflamatórios ou reduções moderadas no DAS28, muitas destas investigações apresentam limitações estruturais importantes, incluindo amostras de dimensão reduzida, curta duração de seguimento e protocolos periodontais não uniformizados (63,83). A variabilidade nos critérios de avaliação da atividade da AR, bem como diferenças no controlo da terapêutica reumatológica concomitante, dificultam a comparação direta entre ensaios e a extração de conclusões generalizáveis.

Importa salientar que a existência de resultados discordantes não invalida a pertinência clínica do tratamento periodontal em doentes com AR. Pelo contrário, evidencia a necessidade de ensaios clínicos futuros com desenhos mais robustos, amostras de maior dimensão, seguimento prolongado e critérios de avaliação uniformizados, que permitam quantificar com maior precisão o impacto da intervenção periodontal sobre a inflamação sistémica e a atividade da AR (83,84).

2.6.5 Análise da causalidade: aplicação dos critérios de Bradford Hill

Uma abordagem particularmente útil para estruturar a análise crítica da relação causal entre *P. gingivalis* e a AR consiste na aplicação dos critérios de Bradford Hill, originalmente propostos em 1965 no contexto da epidemiologia das doenças crónicas e amplamente utilizados para avaliar a plausibilidade de uma relação causal entre uma exposição e uma doença (95). A aplicação destes critérios à interface periodontite-AR permite identificar, de forma sistemática, os domínios em que a evidência é mais sólida e aqueles em que permanecem lacunas significativas.

- O critério da força da associação encontra suporte moderado na literatura disponível. Meta-análises recentes, nomeadamente a de Li et al., que agregou 28 estudos, demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre exposição a *P. gingivalis* e AR, com OR agrupado de 1,86 (IC 95%: 1,43-2,43), embora com heterogeneidade considerável entre estudos e magnitudes de efeito variáveis (73). Esta heterogeneidade limita a afirmação de uma associação robusta e universal.
- O critério da consistência, entendido como a replicação da associação em diferentes populações, contextos e metodologias, é apenas parcialmente satisfeito. Embora múltiplos estudos independentes reportem uma associação entre *P. gingivalis* e marcadores de autoimunidade característicos da AR, nomeadamente ACPA, outros trabalhos não confirmam esta relação de forma sistemática, como discutido nas secções anteriores (15,73,74).
- O critério da especificidade é o menos satisfeito neste contexto. *P. gingivalis* não é o único microrganismo implicado na génese de autoantígenos citrulinados relevantes para a AR, como demonstrado pelo papel de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* através do mecanismo LtxA, descrito na secção 2.3.5.2

(59,65). A ausência de especificidade biológica absoluta não invalida o papel de *P. gingivalis*, mas impede a sua identificação como agente etiológico único e suficiente.

- O critério da temporalidade, segundo o qual a exposição deve preceder o desenvolvimento da doença, constitui um dos pontos mais débeis da evidência atual. A maioria dos estudos clínicos disponíveis tem um desenho transversal, avaliando simultaneamente a presença de *P. gingivalis* e o diagnóstico de AR já estabelecida, o que torna impossível estabelecer uma sequência temporal inequívoca. Os estudos longitudinais em indivíduos em risco são ainda escassos, representando uma prioridade de investigação futura abordada na secção 2.6.6 (29). Estudos recentes de interface da mucosa reforçam a plausibilidade de que fenómenos imunitários locais, incluindo respostas anti-proteínas citrulinadas, possam anteceder a doença articular clinicamente manifesta. Ainda assim, a demonstração longitudinal direta de que a exposição periodontal precede e condiciona o aparecimento da AR continua insuficiente.
- O critério do gradiente biológico encontra algum suporte indireto em estudos que associam a maior severidade da periodontite a níveis mais elevados de autoanticorpos e a maior atividade da AR, conforme discutido na secção 2.5.2. Contudo, uma relação dose-resposta direta entre a carga de *P. gingivalis* e o risco de AR não foi ainda estabelecida de forma convincente na literatura.
- O critério da plausibilidade biológica é, de todos, o mais solidamente suportado pela evidência disponível. Os mecanismos detalhados ao longo desta revisão — incluindo a citrulinização proteica mediada pela PPAD, a indução da NETose à *modulação da resposta Th17 e a produção subsequente de ACPA* — fornecem um enquadramento mecanístico coerente e biologicamente plausível para a ligação entre infeção periodontal e autoimunidade sistémica, como desenvolvido nas secções 2.3 e 2.4 (55).
- O critério da coerência com o conhecimento biológico estabelecido é igualmente satisfeito. A hipótese de uma origem ao nível das mucosas da autoimunidade na AR, amplamente aceite na reumatologia contemporânea, é consistente com a ideia de que a inflamação periodontal crónica pode representar um local de iniciação ou amplificação da resposta autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis, conforme desenvolvido na secção 2.4.1.

- O critério da evidência experimental encontra suporte em modelos animais que demonstraram que a inoculação de *P. gingivalis* induz a produção de ACPA e exacerba a inflamação articular, embora a extrapolação destes resultados para a patologia humana permaneça limitada pelas diferenças inerentes entre modelos experimentais e doença humana espontânea (55,59). Complementarmente, a evidência intervencional disponível sugere que o tratamento periodontal pode melhorar parâmetros periodontais e alguns marcadores inflamatórios sistêmicos em doentes com AR, mas permanece por demonstrar se essa intervenção altera de forma relevante a história natural da doença reumática.
- Por fim, o critério da analogia é satisfeito pela existência de associações bem documentadas entre outras infecções mucosais crônicas e doenças autoimunes sistêmicas, reforçando a plausibilidade geral do modelo proposto (69).

Em conjunto, a aplicação dos critérios de Bradford Hill sustenta de forma relativamente robusta a plausibilidade biológica, a coerência e a associação global entre periodontite, *P. gingivalis* e AR; contudo, permanece limitada a demonstração de temporalidade humana inequívoca, de especificidade microbiológica e de causalidade clínica direta. Assim, *P. gingivalis* deve ser interpretada, nesta fase, não como agente etiológico único da AR, mas como um potencial fator contribuinte e amplificador mucosal da autoimunidade em indivíduos suscetíveis, no contexto mais amplo da disbiose periodontal e da inflamação crônica.

A avaliação global dos critérios de Bradford Hill aplicados à relação entre periodontite, *P. gingivalis* e AR encontra-se sintetizada na Tabela 4. Esta Tabela faz uma avaliação crítica da relação entre periodontite, *P. gingivalis* e AR segundo os critérios de Bradford Hill. Trata-se de uma elaboração própria com base em Hill (95) e atualizada à luz de revisões sistemáticas, meta-análises e estudos translacionais recentes, com especial destaque para Li et al. (73), Mustufvi et al. (83), de Pablo et al. (90), Monsarrat et al. (84), Dolcezza et al. (89) e Astuti et al. (64). A graduação expressa o peso relativo da evidência disponível, e não um juízo binário de causalidade.

Tabela 4- Avaliação da associação entre periodontite, *Porphyromonas gingivalis* e artrite reumatoide segundo os critérios de Bradford Hill. Elaboração própria com base em Hill (95).

Critério de Bradford Hill	Evidência disponível	Grau de suporte
Força da associação	Meta-análises demonstram associação consistente entre periodontite e AR	Moderada
Consistência	Associação observada em diferentes populações e metodologias	Moderada
Plausibilidade biológica	PPAD, citrulinização, NETose e ACPA fornecem racional mecanístico robusto	Forte
Coerência	Compatível com os conhecimentos atuais sobre autoimunidade ao nível das mucosas	Forte
Analogia	Outros processos infecciosos e mucosais estão associados a doenças autoimunes	Moderada
Temporalidade	Alguns estudos sugerem que a periodontite precede a AR	Moderada
Gradiente biológico	Evidência limitada para relação dose–resposta	Fraca a moderada
Experimentação	Estudos animais e alguns ensaios periodontais apoiam a hipótese	Moderada
Especificidade	<i>P. gingivalis</i> não é o único microrganismo implicado	Fraca

A análise apresentada demonstra que vários critérios de Bradford Hill são satisfeitos, particularmente a consistência da associação, a plausibilidade biológica e a coerência com o conhecimento atual da imunopatologia da artrite reumatoide. No entanto, permanecem limitações relevantes ao nível da temporalidade, da especificidade e da demonstração experimental em humanos. Consequentemente, a evidência disponível sustenta fortemente uma relação biologicamente plausível entre periodontite e artrite reumatoide, mas ainda não permite estabelecer uma relação causal direta e exclusiva.

2.6.6 Perspetivas de investigação futura

As lacunas identificadas nas secções anteriores apontam para direcções específicas de investigação que poderão contribuir para o esclarecimento das questões em aberto na interface periodontite-AR.

Um dos principais desafios reside no momento temporal em que a interação biológica é avaliada. Atualmente, a maioria dos estudos clínicos concentra-se em doentes com AR já estabelecida, frequentemente sob terapêutica imunomoduladora. No entanto, conforme discutido na secção 2.1.3, a AR é hoje compreendida como uma doença evolutiva, precedida por uma fase pré-clínica caracterizada pela presença de autoanticorpos antes da manifestação articular. Esta fase pré-sintomática pode representar uma janela crítica para compreender se a inflamação mucosa, incluindo a periodontal, participa na iniciação da autoimunidade sistémica. A predominância de estudos transversais em doentes com AR estabelecida limita a inferência causal, uma vez que a inflamação sistémica já se encontra amplamente instalada. Consequentemente, existe necessidade premente de estudos longitudinais que acompanhem indivíduos em risco, particularmente ACPA-positivos sem artrite clínica, a fim de determinar se a periodontite antecede e contribui para a transição para doença articular manifesta (29,63).

Apesar da plausibilidade biológica robusta detalhada nas secções 2.3 e 2.4, os mecanismos precisos que ligam periodontite e AR permanecem incompletamente elucidados. A hierarquia, cronologia e peso relativo dos diferentes processos – enzimas bacterianas, ativação de respostas Th17, NETose e amplificação da inflamação sistémica – ainda não estão claramente definidos (3,63). Permanece incerto se determinados processos atuam como fatores iniciadores, amplificadores ou meros marcadores de inflamação sistémica subjacente. Além disso, muitos modelos experimentais analisam componentes isolados, raramente integrando simultaneamente dimensões microbiológicas, imunológicas e clínicas, o que limita a compreensão e natureza do contributo de *P. gingivalis* no contexto global da fisiopatologia da AR.

A evidência acumulada sugere igualmente que o eixo periodontite-AR pode não ser homogéneo em todos os doentes. Determinados subgrupos, como os indivíduos ACPA-positivos, fumadores, portadores de periodontite severa ou com assinaturas

microbianas específicas, podem apresentar maior suscetibilidade à influência da inflamação oral (11,63). A integração da classificação periodontal baseada em severidade e complexidade com a estratificação imunológica da AR poderá permitir identificar perfis de maior risco biológico, nos quais a intervenção periodontal possa ter impacto mais significativo. Esta perspectiva desloca o foco de uma associação universal para uma hipótese de interação dependente de subgrupos específicos.

Investigações futuras deverão privilegiar desenhos longitudinais que incluam indivíduos em fase pré-clínica da AR ou com risco aumentado de desenvolvimento da doença (29,63). A integração de análises multidimensionais, combinando avaliação do microbiota oral, doseamento de autoanticorpos, marcadores inflamatórios sistêmicos e parâmetros clínicos periodontais, poderá fornecer uma visão mais abrangente da interface mucosa-articulação. Adicionalmente, a avaliação do impacto do tratamento periodontal precoce em indivíduos ACPA-positivos, antes do estabelecimento da artrite clínica, constitui uma área promissora de investigação translacional. Estudos multicêntricos, com protocolos padronizados e estratificação adequada das populações, serão essenciais para clarificar se o controlo da inflamação periodontal pode influenciar trajetórias imunológicas ao longo do tempo (3,63).

As lacunas identificadas não diminuem a relevância científica da interface periodontite-AR; pelo contrário, sublinham a complexidade do fenómeno e a necessidade de investigação mais refinada. A periodontite poderá representar um fator modificável particularmente relevante em subgrupos específicos de doentes com predisposição imunológica para AR. A integração sistemática da saúde oral na abordagem global de doenças inflamatórias crónicas encontra respaldo nos princípios da medicina personalizada e na crescente valorização da modulação de fatores periféricos de inflamação (3,81). Assim, mesmo perante incertezas metodológicas e variações contextuais, a investigação nesta área mantém pertinência clínica e científica. Estas perspetivas reforçam que o estudo do papel de *P. gingivalis* na fisiopatologia da AR não deve ser encarado como hipótese isolada, mas como parte de um modelo integrador que reconhece a interação dinâmica entre microbiota, imunidade e inflamação sistémica.

Em síntese, a relação entre periodontite e AR reúne condições de plausibilidade biológica, coerência epidemiológica e relevância clínica que justificam plenamente a investigação neste domínio. Contudo, a afirmação de causalidade direta e universal esbarra em limitações metodológicas estruturais: heterogeneidade dos estudos, ausência de marcadores de exposição padronizados e dificuldade em estabelecer temporalidade inequívoca, que impõem reserva na interpretação.

O estado atual do conhecimento posiciona *P. gingivalis* não como causa exclusiva da AR, mas como um fator modulador biologicamente plausível, cuja relevância pode ser particularmente expressiva em subgrupos imunologicamente vulneráveis. O avanço neste campo exige investigação longitudinal de maior escala, metodologicamente robusta e clinicamente integrada, capaz de traduzir a plausibilidade mecanística em evidência de impacto terapêutico mensurável (55,63,73).

3 CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa permitiu analisar criticamente o papel de *Porphyromonas gingivalis* na fisiopatologia da artrite reumatoide (AR), integrando evidência proveniente da microbiologia oral, imunologia, periodontologia e reumatologia. Os dados atualmente disponíveis sustentam de forma consistente a existência de uma ligação biológica entre a periodontite e a AR, enquadrada pela hipótese contemporânea da origem da autoimunidade ao nível das mucosas.

Relativamente à primeira questão orientadora, conclui-se que a associação entre periodontite e AR assenta na convergência de múltiplos mecanismos microbiológicos e imunológicos. A disbiose periodontal, a inflamação crónica do periodonto, a ativação persistente da imunidade inata e adaptativa, a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-17 e TNF- α , e a ativação do eixo RANK/RANKL constituem vias biológicas comuns às duas patologias. Neste contexto, o periodonto inflamado pode funcionar não apenas como local de infeção crónica, mas também como um compartimento mucoso capaz de participar na iniciação e amplificação de respostas autoimunes sistémicas.

No que respeita à segunda questão, a evidência disponível sugere que *P. gingivalis* desempenha um papel particularmente relevante devido à expressão da enzima PPAD, capaz de promover citrulinização proteica e gerar neoepítomos potencialmente imunogénicos. A ação combinada da PPAD, das gingipaínas e das vesículas da membrana externa favorece a exposição do sistema imunitário a proteínas modificadas, contribuindo para a quebra da tolerância imunológica e para a produção de ACPA. Contudo, a análise crítica da literatura demonstra que *P. gingivalis* não deve ser encarada como causa única da AR, mas antes como um fator facilitador da autoimunidade num contexto multifatorial que inclui predisposição genética, fatores ambientais e outros microrganismos periodontais.

Quanto à robustez da evidência científica atualmente disponível, conclui-se que esta é forte ao nível da plausibilidade biológica, da coerência mecanística e da evidência experimental. Os mecanismos de citrulinização, NETose, ativação Th17 e origem mucosa da autoimunidade encontram suporte consistente em estudos experimentais e translacionais. No entanto, a demonstração de causalidade humana

permanece limitada pela predominância de estudos observacionais, pela heterogeneidade metodológica, pela ausência de marcadores de exposição padronizados e pela escassez de estudos longitudinais em indivíduos na fase pré-clínica da doença. Assim, embora a associação entre periodontite e AR seja atualmente considerada biologicamente plausível e clinicamente relevante, a evidência ainda não permite afirmar uma relação causal direta e exclusiva.

Relativamente à quarta questão orientadora, a prevenção e o tratamento da periodontite podem ser considerados estratégias complementares na abordagem global do doente com AR. Os estudos disponíveis demonstram que a terapêutica periodontal não cirúrgica melhora consistentemente os parâmetros periodontais e reduz marcadores inflamatórios sistêmicos. Alguns trabalhos reportam ainda melhorias moderadas da atividade da AR, embora os resultados permaneçam heterogêneos. Consequentemente, o tratamento periodontal deve ser entendido como uma intervenção adjuvante, racional e potencialmente benéfica, mas não como uma terapêutica modificadora da doença reumática comprovada.

Do ponto de vista clínico, os resultados desta revisão reforçam a necessidade de uma colaboração estruturada entre medicina dentária e reumatologia. A avaliação periodontal sistemática em doentes com AR, bem como em indivíduos com elevado risco imunológico, poderá contribuir para uma abordagem mais abrangente da doença, integrando fatores locais e sistêmicos de inflamação. Neste enquadramento, o médico dentista assume um papel relevante não apenas na preservação da saúde oral, mas também na identificação e modulação de potenciais fatores de risco associados à inflamação sistêmica.

Importa, contudo, reconhecer as limitações da presente revisão. A natureza narrativa do trabalho, a heterogeneidade dos estudos incluídos e a predominância de dados observacionais condicionam a robustez das conclusões. Persistem igualmente lacunas importantes relativamente ao papel exato de *P. gingivalis* na iniciação da autoimunidade, à importância relativa de outros patógenos periodontais e ao verdadeiro impacto do tratamento periodontal na evolução clínica da AR.

Em síntese, a evidência atualmente disponível permite concluir que a periodontite não deve ser encarada apenas como uma comorbilidade oral da artrite reumatoide, mas como um potencial compartimento mucoso envolvido na iniciação e

amplificação de fenómenos autoimunes em indivíduos suscetíveis. *Porphyromonas gingivalis* emerge como um dos mediadores biologicamente mais plausíveis desta interface, embora não seja o único elemento envolvido. O avanço do conhecimento nesta área dependerá da realização de estudos longitudinais em indivíduos em risco, da integração entre microbiologia, imunologia e clínica, e do desenvolvimento de ensaios de intervenção capazes de esclarecer se o controlo da inflamação periodontal pode efetivamente modificar a história natural da artrite reumatoide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front Immunol.* 2016;7:80. doi:10.3389/fimmu.2016.00080
2. Hussain SB, Botelho J, Machado V, Zehra SA, Mendes JJ, Ciurtin C, et al. Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):414–22. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.009
3. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):426–40. doi:10.1038/s41577-020-00488-6
4. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(4):404–13. doi:10.31138/mjr.301223.eaf
5. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1316–22. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204627
6. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863–77. doi:10.1007/s00296-020-04731-0
7. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1463–71. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215920
8. Uke P, Maharaj A, Adebajo A. A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: An update and trends from current literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2025;39(1):102036. doi:10.1016/j.berh.2025.102036
9. GBD 2021 Oral Disorders Collaborators. Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2025;405(10482):897–910. doi:10.1016/S0140-6736(24)02811-3
10. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* 2017;44 Suppl 18:S94–105. doi:10.1111/jcpe.12677
11. González-Febles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol 2000.* 2021;87(1):181–203. doi:10.1111/prd.12385
12. Qiao Y, Wang Z, Li Y, Han Y, Zhou Y, Cao X. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2020;87(6):556–64. doi:10.1016/j.jbspin.2020.04.024

13. Bae SC, Lee YH. Causal association between periodontitis and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a Mendelian randomization. *Z Rheumatol*. 2020;79(9):929–36. doi:10.1007/s00393-019-00742-w
14. Eriksson K, Fei G, Lundmark A, Benchimol D, Lee L, Hu YOO, et al. Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2019;8(5):630. doi:10.3390/jcm8050630 PubMed
15. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1090–100. doi:10.1002/art.38348
16. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
17. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi:10.1038/nrdp.2018.1
18. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96. doi:10.1016/j.immuni.2017.02.006
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–8. doi:10.1136/ard.2010.138461
20. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000406. doi:10.1136/rmdopen-2016-000406
21. Taylor PC. Update on the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. *Clin Med*. 2020;20(6):561–4. doi:10.7861/clinmed.2020-0727
22. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948–59. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602
23. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2021;73(7):924–39. doi:10.1002/acr.24596
24. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4015. doi:10.3390/ijms21114015
25. Liu J, Gao J, Wu Z, Mi L, Li N, Wang Y, et al. Anti-citrullinated Protein Antibody Generation, Pathogenesis, Clinical Application, and Prospects. *Front Med*. 2022;8:802934. doi:10.3389/fmed.2021.802934

26. Mathsson Alm L, Fountain DL, Cadwell KK, Madrigal AM, Gallo G, Poorafshar M. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):144–52.
27. de Smit MJ, Rahajoe PS, Raveling-Eelsing E, Lisotto P, Harmsen HJM, Kertia N, et al. Influence of Oral Microbiota on the Presence of IgA Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Gingival Crevicular Fluid. *Front Oral Health*. 2022;3:904711. doi:10.3389/froh.2022.904711
28. Greenblatt HK, Kim HA, Bettner LF, Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):289–96. doi:10.1097/BOR.0000000000000708
29. O’Neil LJ, Alpízar-Rodríguez D, Deane KD. Rheumatoid Arthritis: The Continuum of Disease and Strategies for Prediction, Early Intervention, and Prevention. *J Rheumatol*. 2024;51(4):337–49. doi:10.3899/jrheum.2023-0334
30. Romão VC, Fonseca JE. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: A narrative review. *Front Med*. 2022;9:689711. doi:10.3389/fmed.2022.689711
31. Karlson EW, van Schaardenburg D, van der Helm-van Mil AH. Strategies to predict rheumatoid arthritis development in at-risk populations. *Rheumatology*. 2016;55(1):6–15. doi:10.1093/rheumatology/keu287
32. James EA, Holers VM, Iyer R, Prideaux EB, Rao NL, Rims C, et al. Multifaceted immune dysregulation characterizes individuals at-risk for rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2023;14(1):7637. doi:10.1038/s41467-023-43091-8
33. Kastbom A, Turcinov S, Malmström V. Windows for intervention in the prearthritis phase of rheumatoid arthritis? A narrative review of key triggering events and potential preventive strategies. *RMD Open*. 2025;11(3):e005778. doi:10.1136/rmdopen-2025-005778
34. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):387–97. doi:10.55563/clinexprheumatol/3uj1ng
35. Petrelli F, Mariani FM, Alunno A, Puxeddu I. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):475–82. doi:10.55563/clinexprheumatol/l9lyen
36. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;55(12):2255–70. doi:10.1016/j.immuni.2022.11.009
37. Han P, Liu X, He J, Han L, Li J. Overview of mechanisms and novel therapies on rheumatoid arthritis from a cellular perspective. *Front Immunol*. 2024;15:1461756. doi:10.3389/fimmu.2024.1461756
38. Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):68. doi:10.1038/s41392-023-01331-9

39. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S173–82. doi:10.1002/JPER.17-0721
40. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S74–84. doi:10.1002/JPER.17-0719
41. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S159–72. doi:10.1002/JPER.18-0006
42. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. Nat Rev Microbiol. 2018;16(12):745–59. doi:10.1038/s41579-018-0089-x
43. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. janeiro de 2015;15(1):30–44. doi:10.1038/nri3785
44. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. Mol Oral Microbiol. 2012;27(6):409–19. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
45. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. Periodontol 2000. 2021;86(1):57–78. doi:10.1111/prd.12362
46. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. Periodontol 2000. 2020;84(1):14–34. doi:10.1111/prd.12331
47. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primer. 2017;3:17038. doi:10.1038/nrdp.2017.38
48. Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. Front Immunol. 2021;12:742925. doi:10.3389/fimmu.2021.742925
49. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. Nat Rev Immunol. 2019;19(10):626–42. doi:10.1038/s41577-019-0178-8
50. de Vries TJ, Huesa C. The Osteocyte as a Novel Key Player in Understanding Periodontitis Through its Expression of RANKL and Sclerostin: a Review. Curr Osteoporos Rep. 2019;17(3):116–21. doi:10.1007/s11914-019-00509-x
51. Lunar Silva I, Cascales E. Molecular Strategies Underlying Porphyromonas gingivalis Virulence. J Mol Biol. 2021;433(7):166836. doi:10.1016/j.jmb.2021.166836

52. Chopra A, Bhat SG, Sivaraman K. Porphyromonas gingivalis adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: a critical update. J Oral Microbiol. 2020;12(1):1801090. doi:10.1080/20002297.2020.1801090
53. Hajishengallis G, Lamont RJ. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. Periodontol 2000. 2021;86(1):210–30. doi:10.1111/prd.12371
54. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of Porphyromonas gingivalis via Toll-Like Receptors. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:262. doi:10.3389/fcimb.2019.00262
55. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(10):606–20. doi:10.1038/nrrheum.2017.132
56. Wu Z, Long W, Yin Y, Tan B, Liu C, Li H, et al. Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis: recent advances in pathogenicity and associated mechanisms. Front Microbiol. 2025;16:1555868. doi:10.3389/fmicb.2025.1555868
57. Ahmadi P, Mahmoudi M, Kheder RK, Faraj TA, Mollazadeh S, Abdulabbas HS, et al. Impacts of Porphyromonas gingivalis periodontitis on rheumatoid arthritis autoimmunity. Int Immunopharmacol. 2023;118:109936. doi:10.1016/j.intimp.2023.109936
58. Nonaka S, Kadowaki T, Nakanishi H. Secreted gingipains from Porphyromonas gingivalis increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. Neurochem Int. 2022;154:105282. doi:10.1016/j.neuint.2022.105282
59. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. J Clin Med. 2019;8(9):1309. doi:10.3390/jcm8091309
60. Vermilyea DM, Ottenberg GK, Davey ME. Citrullination mediated by PPAD constrains biofilm formation in P. gingivalis strain 381. NPJ Biofilms Microbiomes. 2019;5(1):7. doi:10.1038/s41522-019-0081-x
61. de Andrade KQ, Almeida-da-Silva CLC, Coutinho-Silva R. Immunological Pathways Triggered by Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum: Therapeutic Possibilities? Mediators Inflamm. 2019;2019:7241312. doi:10.1155/2019/7241312
62. Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, et al. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. Pathogens. 2020;9(11):944. doi:10.3390/pathogens9110944
63. Kobayashi T, Bartold PM. Periodontitis and periodontopathic bacteria as risk factors for rheumatoid arthritis: A review of the last 10 years. Jpn Dent Sci Rev. 2023;59:263–72. doi:10.1016/j.jdsr.2023.08.002

64. Astuti L, Masulili SLC, Gunardi I, Sulijaya B, Soeroso Y. Periodontal Pathogens Correlate with Rheumatoid Arthritis Disease Parameters: A Systematic Review Based on Clinical Studies. *Dent J.* 2025;13(5):214. doi:10.3390/dj13050214
65. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016;8(369):369ra176. doi:10.1126/scitranslmed.aaj1921
66. Looh SC, Soo ZMP, Wong JJ, Yam HC, Chow SK, Hwang JS. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as the Aetiological Cause of Rheumatoid Arthritis: What Are the Unsolved Puzzles? *Toxins.* 2022;14(1):50. doi:10.3390/toxins14010050
67. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:4–60. doi:10.1111/jcpe.13290
68. Herrera D, Sanz M, Kebschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2022;49 Suppl 24:4–71. doi:10.1111/jcpe.13639
69. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid Arthritis and the Mucosal Origins Hypothesis: External Protection Becomes Internal Destruction. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(9):542–57. doi:10.1038/s41584-018-0070-0
70. Lucchino B, Spinelli FR, Iannuccelli C, Guzzo MP, Conti F, Di Franco M. Mucosa-Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2019;8(7):700. doi:10.3390/cells8070700
71. Möller B, Kollert F, Sculean A, Villiger PM. Infectious Triggers in Periodontitis and the Gut in Rheumatoid Arthritis (RA): A Complex Story About Association and Causality. *Front Immunol.* 2020;11:1108. doi:10.3389/fimmu.2020.01108
72. Brewer RC, Lanz TV, Hale CR, Sepich-Poore GD, Martino C, Swafford AD, et al. Oral mucosal breaks trigger anti-citrullinated bacterial and human protein antibody responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2023;15(684):eabq8476. doi:10.1126/scitranslmed.abq8476
73. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y, et al. The Relationship Between *Porphyromonas Gingivalis* and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:956417. doi:10.3389/fcimb.2022.956417
74. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3083–94. doi:10.1002/art.34539
75. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(8):467–75. doi:10.1038/s41584-018-0039-z

76. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi:10.1126/scitranslmed.3005580
77. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5238. doi:10.3390/ijms21155238
78. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415–29. doi:10.1038/nrrheum.2015.53
79. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäfer C, Stein JM, Schaller HG, et al. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol*. 2013;40(6):591–8. doi:10.1111/jcpe.12102
80. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaau3333. doi:10.1126/sciadv.aau3333
81. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456–62. doi:10.1111/jcpe.12732
82. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268–88. doi:10.1111/jcpe.13189
83. Mustufvi Z, Twigg J, Kerry J, Chesterman J, Pavitt S, Tugnait A, et al. Does periodontal treatment improve rheumatoid arthritis disease activity? A systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2):rkac061. doi:10.1093/rap/rkac061
84. Monsarrat P, Fernandez de Grado G, Constantin A, Willmann C, Nabet C, Sixou M, et al. The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA randomised controlled trial. *Joint Bone Spine*. 2019;86(5):600–9. doi:10.1016/j.jbspin.2019.02.006
85. Goh CE, Kopp J, Papapanou PN, Molitor JA, Demmer RT. Association Between Serum Antibodies to Periodontal Bacteria and Rheumatoid Factor in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2384–93. doi:10.1002/art.39724
86. Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent Periodontal Disease Hampers Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(4):180–4. doi:10.1097/RHU.0b013e31825828be
87. Erciyas K, Sezer U, Ustün K, Pehlivan Y, Kisacik B, Senyurt SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis*. 2013;19(4):394–400. doi:10.1111/odi.12017

88. Kurgan Ş, Fentoğlu Ö, Önder C, Serdar M, Eser F, Tatakis DN, et al. The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontal Res.* 2016;51(5):586–95. doi:10.1111/jre.12337
89. Dolcezza S, Flores-Fraile J, Lobo-Galindo AB, Montiel-Company JM, Zubizarreta-Macho Á. Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontal Disease-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024;14(1):10. doi:10.3390/jcm14010010
90. de Pablo P, Serban S, Lopez-Oliva I, Rooney J, Hill K, Raza K, et al. Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The OPERA feasibility randomized trial. *J Clin Periodontol.* 2023;50(3):295–306. doi:10.1111/jcpe.13756
91. Petit C, Culshaw S, Weiger R, Huck O, Sahrmann P. Impact of treatment of rheumatoid arthritis on periodontal disease: A review. *Mol Oral Microbiol.* 2024;39(4):199–224. doi:10.1111/omi.12454
92. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. doi:10.1136/ard-2022-223356
93. Ceccarelli F, Saccucci M, Di Carlo G, Lucchetti R, Piloni A, Pranno N, et al. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: The Same Inflammatory Mediators? *Mediators Inflamm.* 2019;2019:6034546. doi:10.1155/2019/6034546
94. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014;93(11):1045–53. doi:10.1177/0022034514552491
95. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300. doi:10.1177/003591576505800503

ANEXOS

ANEXO A – DISTRIBUIÇÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Tabela A1- Distribuição temática dos estudos incluídos na revisão

Área temática	Nº de artigos	Tipo predominante
Epidemiologia da artrite reumatoide	12	Meta-análises e revisões sistemáticas
Imunopatogênese da artrite reumatoide	21	Revisões mecanísticas
Periodontite e microbiota oral	11	Revisões e consensos
<i>Porphyromonas gingivalis</i> e fatores de virulência	14	Estudos experimentais e revisões
Interface periodontite–artrite reumatoide	37	Estudos observacionais, revisões e ensaios clínicos
Total	95	--

A revisão integrou 95 referências bibliográficas, abrangendo estudos epidemiológicos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos mecanísticos, modelos experimentais e ensaios clínicos. A maioria dos trabalhos incidiu sobre a interface entre periodontite e artrite reumatoide, refletindo o crescente interesse científico nesta área.

ANEXO B – SÍNTESE CRÍTICA GLOBAL DA EVIDÊNCIA

Tabela B1- Robustez global da evidência científica

Questão científica	Robustez da evidência
Associação entre periodontite e artrite reumatoide	Forte
Hipótese da origem da autoimunidade ao nível das mucosas	Moderadamente forte
Papel da PPAD na citrulinização	Forte
Participação da NETose na autoimunidade	Moderada
Papel específico de <i>P. gingivalis</i>	Moderado
Benefício do tratamento periodontal na AR	Moderado
Demonstração de causalidade humana direta	Fraca a moderada

A evidência atualmente disponível demonstra uma associação consistente entre periodontite e artrite reumatoide. Os mecanismos mais robustamente suportados incluem a citrulinização proteica, a produção de ACPA, a resposta Th17 e a NETose. Apesar da forte plausibilidade biológica, permanece insuficiente a demonstração de causalidade humana direta.

ANEXO C – PRINCIPAIS ARTIGOS UTILIZADOS NA REVISÃO

Tabela C1- Principais estudos utilizados na revisão narrativa sobre *P. gingivalis* e artrite reumatoide

Autor	Ano	Principal contributo	Referências
Fuggle et al.	2016	Meta-análise AR– periodontite	(1)
Hussain et al.	2020	Revisão sistemática	(2)
Qiao et al.	2020	Meta-análise	(12)
Bae & Lee	2020	Randomização mendeliana	(13)
Mikuls et al.	2014	Associação entre <i>P. gingivalis</i> e AR	(15)
Potempa et al.	2017	Papel da PPAD	(55)
Konig et al.	2016	Papel de <i>A. actinomycetemcomitans</i>	(65)
Eriksson et al.	2019	Microbioma oral	(14)
de Smit et al.	2022	IgA-ACPA	(27)
Astuti et al.	2025	Revisão sistemática	(64)
Mustufvi et al.	2022	Tratamento periodontal	(83)
Monsarrat et al.	2019	ESPERA Trial	(84)
de Pablo et al.	2023	OPERA Trial	(90)
Brewer et al.	2023	Origem das mucosas	(72)
Kobayashi & Bartold	2023	Revisão integrativa	(63)

Os artigos apresentados representam os estudos com maior relevância para os objetivos da presente revisão narrativa e sustentam os principais argumentos discutidos ao longo da dissertação.

ANEXO D – LICENÇAS E AUTORIZAÇÕES

Autorização da utilização das tabelas do artigo: “Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition” de Tonneti et al. (2018)

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Mar 21, 2026

This Agreement between Marine Fablet, Egas Moniz School of Health & Science ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 6233710809481

License date Mar 21, 2026

Licensed Content
Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content
Publication JOURNAL OF PERIODONTOLOGY

Licensed Content Title Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a
new classification and case definition

Licensed Content
Author Maurizio S. Tonetti, Henry Greenwell, Kenneth S. Kornman

Licensed Content Date Jun 21, 2018

Licensed Content
Volume 89

Licensed Content
Issue S1

Licensed Content Pages	14
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title of new work	O papel de Porphyromonas gingivalis na fisiopatologia da artrite reumatoide: revisão narrativa dos mecanismos imunológicos e microbianos na interface periodontite/artrite reumatoide
Institution name	Egas Moniz School of Health & Science
Expected presentation date	Jul 2026
Portions	Table 2, Table 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marine Fablet, Egas Moniz School of Health & Science

Specific Languages Portuguese

Ms. Marine Fablet
31 rua de Almada, 3ºB

Requestor Location

Costa Da Caparica, Sétubal 2825-462
Portugal

Publisher Tax ID EU826007151

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

