



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de Revisão

# Influência do tratamento periodontal na artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise<sup>☆</sup>



Débora Cerqueira Calderaro<sup>a,\*</sup>, Joice Dias Corrêa<sup>b</sup>, Gilda Aparecida Ferreira<sup>c</sup>,  
Izabela Guimarães Barbosa<sup>d</sup>, Carolina Castro Martins<sup>e</sup>, Tarcília Aparecida Silva<sup>f</sup>  
e Antônio Lúcio Teixeira<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Serviço de Reumatologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento do Aparelho Locomotor, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>d</sup> Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Serviço de Psiquiatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, Departamento de Odontopediatria e Ortodontia, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>f</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>g</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Belo Horizonte, MG, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de maio de 2016

Aceito em 24 de outubro de 2016

On-line em 26 de novembro de 2016

Palavras-chave:

Interações doença  
periodontal-sistêmica  
Periodontite  
Artrite reumatoide  
Metanálise

## R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar a influência do tratamento periodontal sobre a atividade da doença na artrite reumatoide.

**Métodos:** Pesquisaram-se as bases de dados Medline/PubMed, The Cochrane Library, Clinical Trials, SciELO e Lilacs em busca de estudos publicados até dezembro de 2014. Incluíram-se estudos prospectivos que avaliaram pacientes com mais de 18 anos diagnosticados com periodontite e artrite reumatoide submetidos a tratamento periodontal não cirúrgico; os estudos deveriam ter também um grupo controle não submetido a tratamento periodontal. Os resultados dos estudos deveriam contar com pelo menos um marcador da atividade da doença na artrite reumatoide. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com a escala PEDro. Reuniram-se os dados quantitativos em uma metanálise estatística com o uso do Review Manager 5.

**Resultados:** Incluíram-se quatro artigos. O tratamento periodontal não cirúrgico esteve associado a uma redução significativa no DAS-28 (OR: -1,18; IC 95%: -1,43 a -0,93;  $p < 0,00001$ ). A velocidade de hemossedimentação, a proteína C-reativa, a avaliação da atividade reumatoide pela escala visual analógica e as contagens de articulações sensíveis e inchadas apresentaram uma tendência de redução (não estatisticamente significativa).

<sup>☆</sup> Estudo feito na Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia e Faculdade de Medicina, Departamento do Aparelho Locomotor, Belo Horizonte, MG, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [dccalderaro@gmail.com](mailto:dccalderaro@gmail.com), [dccalderaro@hotmail.com](mailto:dccalderaro@hotmail.com) (D.C. Calderaro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.10.002>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusões:** A redução no DAS-28 em pacientes com artrite reumatoide após tratamento periodontal sugere que a melhoria na condição periodontal é benéfica a esses pacientes. São necessários mais ensaios clínicos randomizados controlados para confirmar esse achado.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Periodontal-systemic disease interactions  
Periodontitis  
Rheumatoid arthritis  
Meta-analysis

**Objective:** To evaluate the influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis activity.

**Methods:** MEDLINE/PUBMED, The Cochrane Library, Clinical Trials, SciELO and LILACS were searched for studies published until December 2014. Included articles were: prospective studies; including patients older than 18 years, diagnosed with periodontitis and rheumatoid arthritis submitted to non-surgical periodontal treatment; with a control group receiving no periodontal treatment; with outcomes including at least one marker of rheumatoid arthritis activity. Methodological quality of the studies was assessed using PEDro scale. Quantitative data were pooled in statistical meta-analysis using Review Manager 5.

**Results:** Four articles were included. Non-surgical periodontal treatment was associated with a significant reduction of DAS28 (OR: -1.18; 95% CI: -1.43, -0.93;  $p < 0.00001$ ). Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, patient's assessment of rheumatoid activity using visual analogical scale, tender and swollen joint counts showed a trend towards reduction (not statistically significant).

**Conclusions:** The reduction of DAS 28 in patients with rheumatoid arthritis after periodontal treatment suggests that the improvement of periodontal condition is beneficial to these patients. Further randomized controlled clinical trials are necessary to confirm this finding.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Ensaio clínico e estudos experimentais prévios sugerem uma associação entre a doença periodontal (DP) e a artrite reumatoide (AR).<sup>1-9</sup> Essa associação é baseada em vias ambientais, inflamatórias e genéticas comuns compartilhadas pela AR e DP, inclusive tabagismo, antígenos HLA-DR, padrão inflamatório e vias de destruição tecidual. Além disso, o possível papel das bactérias periodontopatógenas *Porphyromonas gingivalis*, que produzem a peptidilarginina deiminase capaz de fazer a citrulinização de proteínas humanas, foi demonstrado na AR. Sugere-se ainda que a DP dificulte a resposta ao tratamento com antifator de necrose tumoral na AR.<sup>10-21</sup> Fizeram-se estudos de intervenção para avaliar o efeito do tratamento da DP na AR. Esses estudos examinaram diferentes parâmetros da atividade da AR, como o Escore de Atividade da Doença (DAS-28), a velocidade de hemossedimentação (VHS), os níveis de proteína C-reativa (PCR), a avaliação da atividade reumatoide com a escala visual analógica (EVA), a contagem de articulações sensíveis (CAS) e inchadas (CAI), os níveis séricos de citocinas (interleucina [IL] 1- $\beta$ , fator de necrose tumoral [TNF]- $\alpha$ ), os anticorpos (fator reumatoide, autoanticorpos anti-proteínas citrulinadas [ACPA], anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis*) e/ou medidas de qualidade de vida. Os resultados foram bastante controversos, com resultados positivos, negativos ou neutros em relação ao efeito do tratamento da DP

sobre os desfechos da AR.<sup>22-31</sup> Assim, o impacto do tratamento da DP sobre a atividade da doença na AR ainda precisa ser esclarecido.

A atual revisão sistemática e metanálise objetivou investigar os efeitos do tratamento não cirúrgico da DP nos parâmetros inflamatórios e nas medidas clínicas de atividade da doença em pacientes adultos com AR. Essa avaliação foi feita de acordo com a declaração Quorum para melhorar a qualidade dos relatos de metanálises de ensaios clínicos randomizados.<sup>32</sup>

## Métodos

### Estratégia de busca

Pesquisaram-se as bases de dados Medline/Pubmed, The Cochrane Library, Clinical Trials, SciELO e Lilacs em busca de todos os estudos publicados desde o início da base de dados até dezembro de 2014, sem restrições de idioma.

A estratégia de busca para as bases de dados Medline/Pubmed, The Cochrane Library e Clinical Trials foi: Chronic periodontitides OU Periodontitides, chronic OU Adult periodontitis OU Periodontitis, Adult E Rheumatoid arthritis OU Arthritis, rheumatoid.

A estratégia de busca para as bases de dados Lilacs e SciELO foi: Chronic periodontitis OU Periodontite crônica E Arthritis, rheumatoid OU Artrite reumatoide.

A pesquisa foi feita independentemente por dois revisores (DCC, JDC). As discordâncias foram resolvidas por discussão. O índice Kappa entre os dois revisores que fizeram a pesquisa foi de 0,764.

Além da pesquisa *on line*, fez-se uma busca manual nas bibliografias de revisões, comentários, cartas, relatos de casos, editoriais e outros trabalhos que abordavam a relação entre a AR e a DP.

O fluxograma do processo de busca e seleção é mostrado na [fig. 1](#).

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com a escala PEDro,<sup>33</sup> por dois revisores independentes (DCC e JDC). As discordâncias foram resolvidas por meio de discussão.

### Critérios de seleção

#### Critérios de inclusão

Estudos de intervenção; inclusão de pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de DP e AR; intervenções de tratamento periodontal não cirúrgico; presença de um grupo controle que não recebeu tratamento periodontal durante o período de estudo; desfechos para a AR que incluíssem pelo menos uma das seguintes características: velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR), escore de atividade da doença (DAS-28), contagem de articulações sensíveis (CAS) e inchadas (CAI) e avaliação da atividade da

doença pelo paciente com uma escala analógica visual (EVA) de 100 mm; seguimento de pelo menos seis semanas.

#### Critérios de exclusão

Foram excluídos os relatos de caso, artigos de revisão, editoriais, comentários, cartas ao editor, estudos experimentais/ciências básicas, artigos sobre intervenções terapêuticas na AR e relatos sobre pacientes com doenças reumáticas que não a AR.

#### Coleta de dados

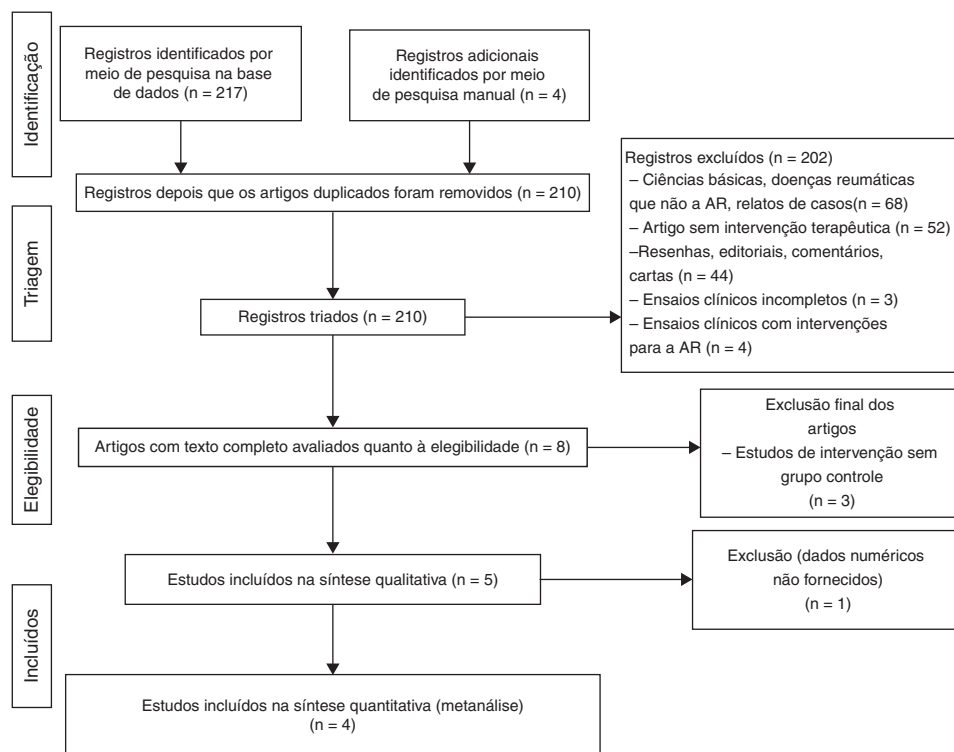
A coleta de dados foi feita em duplicado, por dois revisores independentes (DCC, JDC). Tentou-se contatar os autores originais em caso de dados faltantes, mas apenas os autores de um artigo forneceram as informações necessárias (média e desvio padrão da CAS e CAI na doença periodontal para os grupos tratado e não tratado no início do estudo e após o seguimento).<sup>29</sup>

#### Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade dos estudos foi revisada por pares (DCC, JDC) com uma versão modificada da escala PEDro para ensaios clínicos.<sup>33</sup> As discordâncias foram resolvidas por consenso ([tabela 1](#)).

#### Síntese dos dados quantitativos

Os dados quantitativos foram agrupados em uma metanálise estatística com o *software* Review Manager (RevMan) 5.3,



**Figura 1 – Fluxograma dos estudos recuperados por meio do processo de busca e seleção. AR, artrite reumatoide.**

**Tabela 1 – Estimativas de confiabilidade dos estudos incluídos para cada um dos 11 itens da escala PEDro.<sup>32</sup>**

Item da escala PEDro	Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup>	Pinho et al., 2009 <sup>26</sup>	Ortiz et al., 2009 <sup>27</sup>	Okada et al., 2013 <sup>29</sup>
Critérios de elegibilidade especificados	1	1	1	1
Alocação aleatória	1	0	1	1
Alocação sigilosa	0	0	0	0
Grupos semelhantes na avaliação inicial	1	1	1	1
Participantes cegos	0	0	0	0
Terapeutas cegos	0	0	0	0
Assessores cegos	1	0	0	0
Menos de 15% de perdas	0	1	1	1
Análise por intenção de tratar	1	1	1	1
Comparações estatísticas entre os grupos	1	0	1	1
Medidas pontuais e dados de variabilidade	1	1	1	1
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>7</b>

Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.<sup>34</sup>

Para avaliar a eficácia global de todos os estudos incluídos na metanálise, calculou-se a diferença média com o uso de modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios, relataram-se a heterogeneidade e os valores de *p* totais. Quando  $I^2 > 50\%$  indicava uma grande heterogeneidade entre os estudos, foi adotado o modelo de efeito aleatório e quando  $I^2 < 50\%$  usou-se o modelo de efeito fixo. Estudos que não citaram o desvio padrão foram excluídos. Calcularam-se os tamanhos de efeito para cada estudo e os tamanhos de efeito globais agrupados com um intervalo de confiança de 95%. Considerou-se que havia significância estatística se o valor de *p* fosse inferior a 0,05.

## Resultados

Incluíram-se na metanálise quatro artigos<sup>25-27,29</sup> (tabela 2). Eram ensaios clínicos controlados intervencionais feitos em um único centro.

Os critérios usados para o diagnóstico de periodontite variaram. Al-Katma et al. (2007)<sup>25</sup> incluíram pacientes com periodontite crônica generalizada leve a moderada, de acordo com Armitage (1999);<sup>35</sup> Pinho et al. (2009)<sup>26</sup> definiram DP de acordo com Machtei et al. (1992);<sup>36</sup> presença de pelo menos dois dentes com NIC  $\geq 6$  mm e pelo menos um dente com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm. Ortiz et al. (2009)<sup>27</sup> incluíram pacientes com periodontite crônica generalizada grave de acordo com Løe & Sillness (1963),<sup>37</sup> enquanto Okada et al. (2013)<sup>29</sup> definiram periodontite como a presença de pelo menos um local com NIC  $\geq 4$  mm.

Os estudos foram feitos entre 2007 e 2013 em Brasil,<sup>26</sup> Japão<sup>29</sup> e EUA,<sup>25,27</sup> com participantes de diferentes origens étnicas e culturais.

Os pacientes desses estudos apresentaram AR e DP e foram divididos em dois grupos: um foi submetido a tratamento periodontal não cirúrgico, que consistia em raspagem/regularização da raiz e remoção da placa bacteriana e instruções de higiene bucal (grupo de tratamento); o outro grupo foi apenas acompanhado durante o período do estudo (grupo controle), sem tratamento periodontal nem instruções de higiene bucal.

O período de seguimento foi de seis semanas,<sup>25</sup> oito semanas<sup>27,29</sup> ou seis meses.<sup>26</sup>

Os escores PEDro dos estudos incluídos nesta metanálise são mostrados na tabela 1. A avaliação da qualidade variou de 7 a 5 pontos.

A análise dos dados agrupados para os resultados avaliados nesta metanálise é apresentada na tabela 3.

O DAS-28 é um escore composto de atividade da doença que tem sido amplamente usado para medir a atividade da doença na AR.<sup>38</sup> Uma redução no DAS-28 significa que a AR melhorou. Os dados agregados dos dois estudos incluídos na metanálise sugerem uma redução discreta, mas significativa, na pontuação do DAS-28 subsequente ao tratamento periodontal não cirúrgico (OR: -1,18; IC 95%: -1,43 a -0,93;  $p < 0,00001$ ) (Quadro 3; fig. 2).<sup>25,27</sup>

Não houve evidências de efeito da terapia periodontal nos níveis plasmáticos de PCR (OR: -0,16; IC 95%: -0,64 a 0,33;  $p = 0,53$ ) e VHS (OR: -6,68; IC95%: -28,57 a 15,21;  $p = 0,55$ ); EVA global do paciente (OR: -1,56; IC 95%: -8,14 a 5,02;  $p = 0,84$ ); CAS (OR: -2,97; IC 95%: -8,76 a 2,82;  $p = 0,31$ ) ou CAI (OR: -2,53; IC 95%: -5,89 a 0,83,  $p = 0,14$ ) (tabela 3).<sup>25,26,29</sup>

## Discussão

A AR e a DP compartilham mecanismos patogênicos semelhantes, ou seja, as células inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias que levam à erosão óssea crônica na AR e à destruição crônica da gengiva na DP são semelhantes. Sugere-se que a DP atue na iniciação e manutenção das respostas inflamatórias autoimunes da AR, mesmo em pacientes que recebem fármacos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais ou agentes biológicos (especificamente inibidores do TNF).<sup>6,10,12-15,21</sup>

Espera-se que o controle da infecção e da inflamação periodontal local pelo tratamento periodontal não cirúrgico atenuem a resposta inflamatória sistêmica. Isso, por sua vez, contribuiria para melhorar a atividade da doença na AR. Em conformidade, a metanálise atual mostra que, após tratamento periodontal não cirúrgico, há redução no DAS-28 em pacientes com AR com DP, o que corrobora o impacto da condição periodontal sobre a AR.

Em contraste, a avaliação das outras variáveis não conseguiu demonstrar o efeito do tratamento da DP sobre a atividade da doença na AR. Uma possível explicação está relacionada com a natureza complexa da AR, cuja atividade da doença é mais bem avaliada por um escore composto como

**Tabela 2 – Artigos incluídos na metanálise**

Artigo	Metodologia	Amostra	Perdas	Tempo de seguimento	Desfechos da AR	Resultados
Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup>	EI, C, R, U Ce <sup>a</sup>	Todos: AR + P N = 38 Pacientes: n = 19 Controles: n = 19	Controles: n = 7 <sup>b</sup> Pacientes: n = 2 <sup>c</sup>	8 semanas	CAS CAI DAS-28 EVA global VHS	Melhoria no DAS-28 em 13/17 pacientes (76,4%) e 2/12 controles (16,7%) Melhoria na EVA em 10/17 pacientes (58,8%) e 2/12 controles (16,7%) Maior redução no DAS-28 e VHS nos pacientes do que nos controles.
Ortiz et al., 2009 <sup>27</sup>	EI, C, U RND CND	Todos: AR + P N = 20 Pacientes: n = 10 Controles: n = 10	Sem perdas	6 semanas	CAS CAI EVA global VHS DAS-28	Melhora do DAS-28, diminuição na CAI e EVA global nos pacientes, quando comparados aos controles.
Pinho et al., 2009 <sup>26</sup>	EI, C, U RND CND	Todos: AR + P N = 30 Pacientes: n = 15 Controles: n = 15	Sem perdas	6 meses	VHS PCR DAS-28	Nenhuma diferença significativa na VHS e na PCR.
Okada et al., 2013 <sup>29</sup>	EI, C, U RND CND	Todos: AR + P N = 55 Pacientes: n = 26 Controles: n = 29	Sem perdas	8 semanas	DAS-28-PCR PCR CAS CAI EVA global	Diminuição no DAS-28-PCR. Não houve diferença significativa na CAS, CAI, EVA, PCR, FR.

AR, artrite reumatoide; C, controlado; Ce, cego; CAI, contagem de articulações inchadas; CAS, contagem de articulações sensíveis; CND, cegamento não descrito; DAS-28, escore de atividade da doença; DAS-28-PCR, escore de atividade da doença com o uso dos valores de proteína C-reativa; EI, estudo de intervenção; EVA, escala visual analógica; P, periodontite; PCR, proteína C-reativa; R, randomizado; RND, randomização não descrita; U, unicêntrico; VHS, velocidade de hemossedimentação.

<sup>a</sup> Reumatologista cego quanto ao tratamento periodontal. Pacientes: aqueles submetidos a tratamento periodontal não cirúrgico. Controles: aqueles não submetidos a tratamento periodontal.

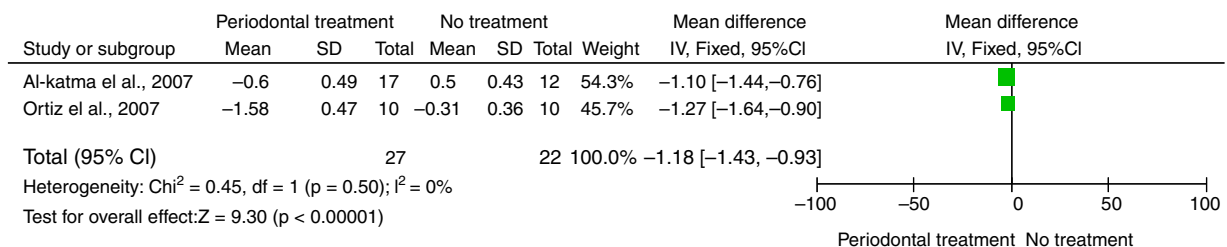
<sup>b</sup> Quatro: ausência de avaliações; três: alterações nos medicamentos para AR.

<sup>c</sup> Um: ausência de avaliações; um: incapacidade de manter uma boa higiene bucal.

**Tabela 3 – Metanálise dos desfechos avaliados**

Desfecho	OR [IC 95%]	I <sup>2</sup> ; p	Número de pacientes (Tratamento periodontal/Sem tratamento)	Número de estudos (Referências)
DAS-28	-1,18 [-1,43, -0,93]	0%; < 0,00001	27/22	2 (Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup> ; Ortiz et al., 2009 <sup>27</sup> )
PCR	-0,16 [-0,64, 0,33]	77%; 0,53	41/44	2 (Okada et al., 2013 <sup>29</sup> ; Pinho et al., 2009 <sup>26</sup> )
VHS	-6,68 [-28,57, 15,21]	97%; 0,55	32/27	2 (Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup> ; Pinho et al., 2009 <sup>26</sup> )
AS	-2,97 [-8,76, 2,82]	97%; 0,31	43/41	2 (Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup> ; Okada et al., 2013 <sup>29</sup> )
CAI	-2,53 [-5,89, 0,83]	96%; 0,14	43/41	2 (Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup> ; Okada et al., 2013 <sup>29</sup> )
EVA global	-1,56 [-8,14, 5,02]	84%; 0,84	43/41	2 (Al-Katma et al., 2007 <sup>25</sup> ; Okada et al., 2013 <sup>29</sup> )

CAI, contagem de articulações inchadas; CAS, contagem de articulações sensíveis; DAS-28, escore de atividade da doença; EVA, escala visual analógica; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

**Figura 2 – Forest Plot para o escore de atividade da doença com o uso da contagem de 28 articulações (DAS-28).**

o DAS-28, em vez de pela análise individual de marcadores inflamatórios e clínicos.

Recentemente, Kaur et al. (2013)<sup>22</sup> corroboraram esses achados e publicaram uma revisão sistemática sobre a associação entre a DP e a AR. O parâmetro periodontal nível de inserção clínica (NIC) foi maior em pacientes com AR do que em indivíduos sem AR. Isso indica que a DP pode ser mais grave na AR. Os pacientes com AR também tiveram perda de dentes aumentada em comparação com os pacientes sem AR. Em conformidade com esses achados, alguns marcadores bioquímicos estiveram aumentados em pacientes com AR com DP (PCR, IL-1 $\beta$  e anticorpos séricos contra *Porphyromonas gingivalis*), em comparação com os pacientes sem DP. Embora não tenham sido observadas diferenças em outros parâmetros (VHS, anticorpos antiproteínas citrulinadas cíclicas, fator reumatoide, TNF-alfa) ao se compararem os dois grupos, relatou-se uma tendência à diminuição no VHS dos pacientes com AR após o tratamento da DP.<sup>22</sup>

Em outra revisão sistemática com metanálise, Kaur et al. (2014)<sup>23</sup> também avaliaram a influência do tratamento da DP na atividade da AR. Na metanálise de dados agrupados, o DAS-28 não foi influenciado pelo tratamento não cirúrgico da DP. Kaur et al. (2014)<sup>23</sup> incluíram, na metanálise agrupada dos resultados do DAS-28, os dados do estudo de Okada et al. (2013).<sup>29</sup> Esse estudo analisou o DAS-28-PCR, outro escore composto da atividade da AR, que é ligeiramente diferente do DAS-28 (em vez da VHS, usa a PCR). Esse escore apresenta uma boa correlação, mas subestima a atividade da doença, quando comparado com o DAS-28.<sup>39</sup> Por esse motivo, os resultados de Kaur et al. (2014)<sup>23</sup> podem ter estimado erroneamente a possível influência do tratamento da DP no DAS-28. Assim, na presente metanálise, os dados de DAS-28-PCR foram excluídos da análise. Eles encontraram também uma redução significativa no VHS dos pacientes submetidos a tratamento da DP. Isso pode ser explicado pela inclusão dos dados de Ortiz et al. (2009),<sup>27</sup> uma vez que Kaur et al. (2014)<sup>23</sup> transformaram os intervalos interquartis ou intervalos de diferença média padronizada, assumiram uma curva de distribuição normal para este estudo, aumentaram o número de pacientes e melhoraram a detecção de pequenas diferenças.

Os quatro estudos elegíveis para esta metanálise avaliaram uma pequena quantidade de indivíduos. A randomização foi bem descrita em um estudo,<sup>25</sup> citada em dois<sup>27,29</sup> e não mencionada em um.<sup>26</sup> Em relação ao tratamento da DP, o cegamento de pacientes e terapeutas não é possível. Para transpor essa limitação, uma opção é cegar o avaliador. Isso foi mencionado em apenas um estudo.<sup>25</sup> Um trabalho<sup>25</sup> teve uma elevada quantidade de perdas. Os participantes tiveram a DP diagnosticada de acordo com diferentes sistemas de classificação. O período de seguimento variou de seis a oito semanas em três estudos,<sup>25,27,29</sup> o que é um tempo relativamente curto para avaliar o impacto de estratégias terapêuticas na atividade da AR. Todos os estudos relataram uma melhoria objetiva nos parâmetros clínicos periodontais. Isso sugere que o período de seguimento foi suficiente para observar uma redução na infecção e inflamação associadas à DP. A heterogeneidade entre os estudos foi alta na maior parte dos resultados avaliados. Essas características devem ser ponderadas como possíveis limitações da presente metanálise.

A metanálise atual sugere que o tratamento periodontal não cirúrgico pode ter um efeito benéfico sobre a atividade da AR conforme avaliada pelo DAS-28. São necessários outros ensaios clínicos controlados randomizados, incluindo uma maior quantidade de pacientes, com cegamento apropriado e períodos de seguimento mais longos, para confirmar esse achado.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol.* 2011;38:532-41.
2. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. *J Investig Clin Dent.* 2016;7:27-36.
3. Joseph R, Rajappan S, Nath Sg Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int.* 2013;33:103-9.
4. Chen HH, Huang N, Chen YM, Chen TJ, Chou P, Lee YL, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1206-11.
5. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* 2010;81:223-30.
6. 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;66:1090-100.
7. Monsarrat P, Vergnes JN, Blaizot A, Constantin A, de Grado GF, Ramambazafy H, et al. Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the OSARA study. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13:113-9.
8. Farah Vakar F, Syed Afroz A, Ather SA. Evaluation of correlation between periodontitis and rheumatoid arthritis in an Indian population. *J Clin Diag Res.* 2010;4:3654-8.
9. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:526-31.
10. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Celiker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induced biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Periodontol.* 2005;76:229-33.
11. Mirrieless J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR III, Ebersole JL, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010;37:1068-74.
12. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J, et al. *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003627.
13. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine

- deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:263-9.
14. Gümüş P, Buduneli E, Biyikoglu B, Aksu K, Saraç F, Nile C, et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol.* 2013;84:1627-37.
  15. Témoins S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE, et al. Identification of oral bacteria DNA in synovial fluid of arthritis patients with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:117-21.
  16. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Oder G, Kütükçüler N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1 $\beta$  and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2006;33:605-11.
  17. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T. Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80:1307-14.
  18. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008;79:1689-96.
  19. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71:1756-60.
  20. Bozkurt FY, Yetkin AyZ, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006;35:180-5.
  21. Savioli C, Ribeiro AC, Fabri GM, 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;18:180-4.
  22. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013;92:399-408.
  23. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold M. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:113-22.
  24. Leão J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2005;32:412-6.
  25. Al-Katma K, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *JCR.* 2007;13:134-7.
  26. Pinho MN, Oliveira RDR, Novaes JR AB, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J* 2009; 20(5):355-64.
  27. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80:535-40.
  28. Ranade SB, Doiphode S. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis? *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16:22-7.
  29. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013;84:e74-84.
  30. Biyikiglu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoglu E, et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1 $\beta$  and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2013;33:2607-16.
  31. Erciyas K, Sezer U, Üstün 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;19:394-400.
  32. Moher D, Cook DJ, Eastwook S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet.* 1999;354:1896-900.
  33. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1235-41.
  34. Review Manager (RevMan) Computer program. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
  35. Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
  36. Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of established periodontitis. *J Periodontol.* 1992;63:207-15.
  37. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21: 533-51.
  38. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
  39. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS) 28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive-protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:407-9.