

ASSOCIAÇÃO ENTRE ARTRITE REUMATOIDE E CITRULINIZAÇÃO PROTEICA POR *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*: REVISÃO DE LITERATURA

Association between Rheumatoid Arthritis and protein citrulinization by *Porphyromonas gingivalis*: Literature Review

Jéssica Gomes Rodrigues Nunes¹, Caroline de Moura Martins Lobo dos Santos², Maria Amélia Pazos Roxo³, Luiz Eduardo Monteiro Dias da Rocha⁴, Marilisa Lugon Ferreira Terezan⁵, Marília da Silva Pereira Bittencourt²

¹ Especialista e Mestranda em Periodontia da UERJ

² Doutora em Periodontia UERJ

³ Mestre em Periodontia da UERJ

⁴ Professor Adjunto de Periodontia da UERJ

⁵ Professora Associada de Periodontia da UERJ

Recebimento: 14/02/18 - Correção: 23/04/18 - Aceite: 11/06/18

RESUMO

A presença de peptidil-arginina deaminase (PADs), enzimas de *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), encontradas em pacientes com periodontite, são capazes de quebrar a tolerância imune, mediante citrulinização proteica, culminando, em um paciente suscetível, ao desenvolvimento da artrite reumatoide (AR). O objetivo desta revisão de literatura é avaliar uma possível correlação entre a periodontite e AR por meio da citrulinização proteica realizada por *P. gingivalis*. Para o desenvolvimento desta revisão de literatura, foi realizada uma busca na base de dados eletrônicas PUBMED, no período de maio a agosto de 2017. Foi utilizada uma estratégia de busca otimizada com as seguintes palavras-chave: rheumatoid arthritis, periodontal disease e *P. gingivalis*. Assim, foram encontrados um total de 83 artigos, sendo selecionados inicialmente por título e resumo por um revisor e, posteriormente, por outro revisor, selecionando pelos critérios de inclusão: artigos completos escritos em língua portuguesa, espanhola ou inglesa; ter 10 anos ou menos de publicação. Ao final da seleção foram obtidos 22 artigos; destes, 15 incluídos por serem estudos clínicos em animais ou humanos. De acordo com este estudo, foi possível correlacionar positivamente a periodontite e a AR por meio da citrulinização proteica realizada pela bactéria *P. gingivalis*. Contudo, a mediação por PADs não é a única e exclusiva forma de correlação entre essas doenças, sendo necessários mais estudos para estabelecer outras possíveis correlações.

UNITERMOS: Artrite Reumatoide, Doença periodontal, *P. gingivalis*. R Periodontia 2018; 28: 46-52.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença crônica infecciosa que acomete os tecidos de suporte dos dentes, causando-lhes destruição tecidual e perda óssea progressiva (Armitage *et al.*, 1999). Esta condição se inicia e perpetua-se graças à presença de bactérias patogênicas e de seus fatores de virulência (Lindhe *et al.*, 2005), como *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), única bactéria capaz de expressar peptidil-arginina deaminase (PADs), enzima responsável pela citrulinização de proteínas (Koziel *et al.*, 2014).

Já a artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica

inflamatória, autoimune de etiologia desconhecida (Neville *et al.*, 2009), cujos marcadores específicos são o fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-citrulinado (anti-CCP) (Vossenaar & van Venroouij, 2004). Esta doença apresenta uma fase pré-clínica, em que os marcadores específicos séricos podem ser identificados até anos antes da AR tornar-se clinicamente evidenciada (Gully *et al.*, 2014). Tais marcadores são identificados em 80% dos pacientes com AR, com uma especificidade de 98% (Vossenaar & van Venroouij, 2004). Sendo assim, a presença dos marcadores séricos específicos, presentes no decorrer da AR, está correlacionada fortemente à gravidade da doença (Koziel *et al.*, 2014).

A AR e a periodontite apresentam similaridades quanto a sua fisiopatologia, influenciadas por fatores ambientais e genéticos (Kinane *et al.*, 2011). Em ambas as doenças observa-se reação inflamatória exuberante, regulada por uma infiltração de células imunes, enzimas e citocinas, características vistas em inflamações crônicas, o que resultará em última instância na destruição tecidual e perda óssea (Bartold *et al.*, 2010). Juntas, essas duas condições causam impactos negativos, tanto para a saúde pública quanto para a qualidade de vida dos indivíduos (Koziel *et al.*, 2014). Além disso, essas doenças são consideradas acumulativas, isto é, a gravidade e a perda de função aumentam com o passar do tempo, uma vez estabelecida a condição (Smit *et al.*, 2012).

Bartold *et al.* (2010) acreditam que uma inflamação crônica extra-sinovial tem um efeito significativo no desenvolvimento da AR, induzindo-a ou agravando-a. Lesões inflamatórias crônicas, como as que são estabelecidas por *P. gingivalis*, favorecem a disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios, podendo vir a afetar órgãos distantes da inflamação causal.

A presença de PADs bacterianas em pacientes com periodontite pode levar à citrulinização proteica e à quebra de tolerância imune a tais estruturas (Koziel *et al.*, 2014), uma vez que a resposta de defesa do hospedeiro ao material *non-self* é visto como uma resposta protetora através do qual mecanismos inatos e adquiridos são ativados na tentativa de eliminar o agente causal e posteriormente iniciar o reparo tecidual. Se tal resposta for apropriadamente regulada, o reparo do tecido ocorre. Contudo, se não houver um controle adequado, a resposta inflamatória contribui para a patogênese de outras doenças crônicas inflamatórias, podendo culminar no desenvolvimento da AR em um paciente suscetível (Bartold *et al.*, 2010).

O objetivo desta revisão de literatura é avaliar uma possível correlação entre a periodontite e AR por meio da citrulinização proteica realizada pela bactéria *P. gingivalis*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão de literatura, foi realizada uma busca na base de dados eletrônicas PUBMED no período de maio a agosto de 2017. Foi utilizada uma estratégia de busca otimizada com as seguintes palavras chave: *rheumatoid arthritis*, *periodontal disease* e *P. gingivalis*. Para tal, foram encontrados um total de 83 artigos, sendo selecionados inicialmente por título e resumo por um revisor e, posteriormente, por outro revisor selecionando pelos critérios de inclusão: artigos completos escritos em língua portuguesa, espanhola ou inglesa; ter 10 anos ou menos de publicação.

Ao final da seleção foram obtidos 22 artigos; destes, 15 incluídos por serem estudos clínico em animais ou humanos.

REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA

A citrulina é um aminoácido alterado, resultado da modificação pós-tradução genética de resíduos de arginina, um aminoácido básico de todo indivíduo. Esta reação é catalisada pela enzima dependente de cálcio do hospedeiro, PAD. Tal modificação levará a uma perda de carga positiva, redução da capacidade de ligação ao hidrogênio e, conseqüentemente, a mudanças conformacionais e funcionais da proteína (Gabarrine *et al.*, 2015). As proteínas citrulinadas são consideradas como autoantígenos na AR (Wegner *et al.*, 2010).

Segundo Koziel *et al.* (2014), o processo de citrulinização pode levar a alterações nas interações intra e intermoleculares de alvos proteicos que possuem resíduo de arginina. Isto pode gerar proteínas com arquitetura modificada, com novos epítomos proteicos, alterando, assim, a tolerância imunológica às proteínas citrulinadas. Pacientes suscetíveis poderiam, então, iniciar uma cascata de eventos que os levariam ao desenvolvimento da AR. Para Goulas *et al.* (2015), de acordo com o conhecimento genético, as proteínas citrulinadas atuam como autoantígenos para gerar anti-CCP, que participarão de uma resposta autoimune anormal, característica clara e básica da AR.

Os artigos selecionados nesta revisão de literatura foram incluídos na tabela 1.

2.1 - Relação periodontite e Artrite Reumatoide

Farquharson *et al.* (2012) relataram que a periodontite pode influenciar a autoimunidade, criando um ambiente sistêmico favorável tanto para o seu desencadeamento quanto para a progressão da AR já instalada. Os autores confirmaram evidências da correlação positiva entre ambas condições mediante citrulinização de proteínas. Afirmaram, entretanto, que é difícil o completo entendimento de tal correlação devido à natureza exacerbada da inflamação na periodontite, de etiologia multifatorial, e ainda pelos fatores de risco que incidem de maneira simultânea em ambas as condições. Os autores expuseram que a sinóvia inflamada em pacientes com AR provavelmente atuará como um local não específico para depósitos de fragmentos bacterianos e que esses fragmentos presos podem, conseqüentemente, perpetuar uma resposta inflamatória, favorecendo a manutenção da lesão existente.

Wegner *et al.* (2010a) e Koziel *et al.* (2014) por outro lado, defenderam que as proteínas citrulinadas são encontradas em

TABELA 1

Autor	População	Resultados
Milkus <i>et al.</i> , 2009	Amostras de soro de 78 pacientes com AR, 39 com DP e 40 saudáveis	Os títulos de anticorpos para <i>P. gingivalis</i> foram maiores na DP
Bartold <i>et al.</i> , 2010	Foram usados 36 camundongos fêmeas saudáveis, distribuídas em 6 grupos	A artrite grave desenvolveu-se mais rapidamente em animais com uma lesão inflamatória induzida por <i>P. gingivalis</i> preexistente em outro local.
Wegner <i>et al.</i> , 2010b	<i>P. gingivalis</i> obtidas de pacientes com periodontite severa *	<ul style="list-style-type: none"> - Expressão de proteínas citrulinadas é única por <i>P. gingivalis</i> - A citrulinização endógena de proteínas é dependente da enzima bacteriana PAD em cooperação com clivagem proteica por arginina- gingipainas - <i>P. gingivalis</i> gera rapidamente peptídeos citrulinados de fibrinogênio e α-enolase por clivagem proteolítica em ligações peptídicas de arginina, seguida de citrulinização de argininas carboxi-terminais.
Nesse <i>et al.</i> , 2012	Excisão cirúrgica gengival de 15 pacientes com periodontite(caso), e 6 saudáveis(controle)	Presença de proteínas citrulinadas em 80% do estroma no grupo caso(n=12) comparado a 33 % do grupo controle
Smit <i>et al.</i> , 2012	95 pacientes com AR, 44 pacientes sem AR foram recrutados como grupo de referência para medições microbiológicas e sorológicas e ainda 36 pacientes saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> - Observou-se maior prevalência de periodontite grave em pacientes com AR em comparação com saudáveis não-AR pareados (27% versus 12%, $p < 0,001$) - Pacientes AR com periodontite severa tiveram escores mais altos do que pacientes com AR sem periodontite ou periodontite moderada ($p < 0,001$) - Não foram observadas diferenças na reatividade de IgM-RF ou ACPA - Pacientes AR com periodontite severa apresentaram maiores títulos de IgG e IgM antigingivalis do que controles não-AR com periodontite severa ($p < 0,01$ resp. $P < 0,05$)
Jeong <i>et al.</i> , 2012	20 pacientes com AR e 20 com periodontite	O Pep19 de <i>P. gingivalis</i> foi predominante em pacientes com AR
Harvery <i>et al.</i> , 2013	Amostras gengivais de 40 pacientes, 29 com periodontite e 11 saudáveis	PAD-2 ($p = 0,002$), PAD-4 (0,0001) e a expressão tecidual de proteínas citrulinadas($p = 0,04$) estão presentes em maior nível de significância em tecidos periodontais inflamados, e anticorpos anti-CCP podem ser detectados no GCF de alguns pacientes
Maresz <i>et al.</i> , 2013	14 camundongos entre 6 e 8 semanas de vida; 7 no grupo teste e 7 controle	<ul style="list-style-type: none"> - Camundongos infectados com <i>P. gingivalis</i> apresentaram aumento significativo da gravidade da artrite ao longo do experimento ($p < 0,001$) em relação ao controle - A avaliação histológica no final do período experimental confirmou que a infecção por <i>P. gingivalis</i> levou a um aumento de 1,75 vezes na sinovite - A erosão óssea e cartilaginosa foi 1,76 vezes maior no grupo teste ($p < 0,001$) do que no controle
Lappin <i>et al.</i> , 2013	Coleta de soro e placa de 39 pacientes com periodontite antes e posteriormente ao tratamento periodontal e 36 pacientes saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes com periodontite sem tratamento apresentaram títulos de anticorpos anti-CCP mais altos do que os saudáveis - Seis meses após o tratamento periodontal, houve reduções significativas de anti-CCP ($p < 0,05$) e anti-<i>P. gingivalis</i> ($p < 0,01$)

TABELA 1 - (CONTINUAÇÃO)

Autor	População	Resultados
Quirke <i>et al.</i> , 2014	80 pacientes com AR, 44 DP e 82 saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis de anticorpos IgG anti-PPAD estavam elevados na AR (mediana 122U/ml) comparado com os saudáveis (mediana 70U/ml $p < 0.05$) e DP (mediana 60 u/ml $p < 0.01$) - Não foi observada resposta elevada ao mutante (mediana 72 U/ml) comparada com DP (87 U/ml) e saudáveis (118 U/ml) indicando que a resposta anti-PPAD na AR é peptidil-citrulina específica
Milkus <i>et al.</i> , 2014	287 pacientes com AR e 330 com osteoartrite (controle)	<ul style="list-style-type: none"> - A DP estava presente em uma proporção maior de casos de AR em comparação com os controles (35% versus 26%) - Houve uma proporção maior de casos de AR positivos para anti-CCP em comparação com os controles (37% versus 26%) $P < 0,006$ - Em comparação com os controles, os pacientes com AR e aqueles com AR positiva para anti-CCP demonstraram uma porcentagem maior de locais com profundidade de sondagem de 5 mm ($P = 0,026$ e $P = 0,005$, respectivamente).
Gully <i>et al.</i> , 2014	36 camundongos fêmeas entre 6 e 8 semanas de vida, divididos em seis	<p>Achou-se um aumento significativo na distância JCE- crista óssea alveolar entre <i>P. gingivalis</i> e controle ($p = 0,01$) e <i>P. gingivalis</i> com artrite experimental e controle com artrite experimental ($p = 0,001$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Houve perda óssea significativamente maior entre <i>P. gingivalis</i> selvagem tipo W50 e <i>P. gingivalis</i> com deficiência de PAD ($p = 0,04$) sobre <i>P. gingivalis</i> de tipo selvagem com artrite experimental e <i>P. gingivalis</i> deficiente em PAD com artrite experimental ($p = 0,005$)
Gabarrine <i>et al.</i> , 2015	12 pacientes com periodontite e AR e 80 com periodontite sem AR	O gene de PPAD foi conservado em 92 amostras estudadas, sendo uma característica conservada de <i>P. gingivalis</i>
Konig <i>et al.</i> , 2015	Soro de 83 pacientes com AR e 39 indivíduos saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> - PPAD de <i>P. gingivalis</i> é cortado e não citrulinado - O corte N-terminal de PPAD impede autocitrulinização e amplifica a função da enzima quando comparado a PPAD de comprimento total ($p < 0,0001$) - Os anticorpos anti-PPAD na AR não são direcionados contra a PPAD citrulinada, os indivíduos controle demonstraram um grau semelhante de correlação ($p < 0,0001$) - Não encontraram nenhuma associação significativa entre os níveis de anticorpos anti-PPAD e a atividade da doença de AR, medida por meio da proteína reativa ($r = -0,11$, $p = 0,30$)
Chukkapalli <i>et al.</i> , 2016	40 camundongos machos de 6 semanas de vida foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupo distintos	<ul style="list-style-type: none"> - Camundongos colonizados com <i>P. gingivalis</i> apresentaram níveis mais altos de IgG, IgM e a reabsorção óssea alveolar foi significativa com disseminação hematogênica bacteriana para as articulações sinoviais - Camundongos infectados com <i>P. gingivalis</i> apresentaram artrite mais severa e maiores níveis séricos de metaloproteinase da matriz 3.

AR= Artrite Reumatoide; DP= doença periodontal; *P. gingivalis*= *Porphyromonas gingivalis*; PAD= peptidil-arginina deaminase; n= número de indivíduos; * O estudo não informou o n.

diversos processos fisiológicos, como na diferenciação terminal da epiderme e no desenvolvimento cerebral.

Contudo, Havery et al. (2013) verificaram que a citrulinização de proteínas ocorre em maior quantidade durante a inflamação periodontal, aumentando assim a possibilidade de que os tecidos periodontais possam ser um local extra sinovial de produção de proteínas citrulinadas.

Corroborando com o supracitado, há evidências de que os anti-CCP, inclusive para a alfa-enolase citrulinada humana (CEP-1), podem ser gerados como consequência da citrulinização de proteínas na gengiva de pacientes geneticamente suscetíveis (Lundberg et al., 2010). A quebra da tolerância imunológica às proteínas citrulinadas, incluindo a alfa-enolase, pode acontecer como consequência de um evento inflamatório fora da articulação. Tais anti-CCP correlacionam-se positivamente com a artrite reumatoide, na qual sua ocorrência está associada a um risco substancialmente elevado de desenvolver tal condição (Klareskog et al., 2008). Em Nesse et al. (2012) é relatado ainda, que os anti-CCP contra o colágeno citrulinado formado no periodonto poderá reagir de forma cruzada com o colágeno citrulinado na sinóvia inflamada, o que favorecerá cada vez mais a perpetuação da condição inflamatória de ambas as doenças.

2.2- A *Porphyromonas gingivalis* e as proteínas citrulinadas

Wegner et al. (2010b) demonstraram que a bactéria *P. gingivalis* contém um número variado de proteínas citrulinadas endógenas. Segundo os autores, a citrulinização de proteínas bacterianas em um indivíduo portador de uma doença crônica inflamatória, como a periodontite, poderia desencadear autoimunidade às proteínas citrulinadas em indivíduos já suscetíveis à AR. Ademais, Koziel et al. (2014) demonstram que a *P. gingivalis* é a única bactéria patogênica capaz de expressar peptidil-arginina deaminase (PADs)-enzima responsável pela citrulinização de proteínas. Wegner et al. (2010b) afirmaram também que tais enzimas encontram-se localizadas na superfície bacteriana, estando perfeitamente posicionadas para citrulinar proteínas hospedeiras que interagem com a *P. gingivalis* por meio das adesinas bacterianas. Assim, esse patógeno é capaz de citrulinar suas próprias proteínas como também as do hospedeiro (Farquharson et al., 2012).

A citrulinização proteica por PADs da *P. gingivalis* aumenta a capacidade de sobrevivência e a aptidão do patógeno, devido a vários mecanismos de defesa imunológica. A própria citrulinização bacteriana gerará um efeito colateral, a produção de amônia com efeito negativo sobre a função dos neutrófilos, além da proteção conferida à *P. gingivalis* durante os ciclos de limpeza ácida da boca (Gabarrine et al., 2015).

Wegner et al. (2010b) afirmam que *P. gingivalis* é considerada uma fonte alternativa de proteínas citrulinadas, apesar do mecanismo de atuação de PADs, se diferenciando dos observados por PAD do hospedeiro. Novos epítomos são gerados, culminando na quebra da homeostase imunológica, seja pela autocitrulinização ou por proteínas citrulinadas do hospedeiro. Sendo assim, Lappin et al. (2013) afirmaram que *P. gingivalis* tem potencial para modificar proteínas hospedeiras, criar novos epítomos proteicos e ainda ser capaz de modificar suas próprias proteínas.

A PAD do hospedeiro processa a arginina dentro da cadeia polipeptídica, mas não é capaz de processá-la nas suas extremidades, ou seja, são excelentes Endopeptidases, enquanto as PADs da *P. gingivalis* realiza a citrulinização, da arginina na porção C-terminal, sendo então exopeptidases. Deste modo, as PADs bacterianas complementam a PAD do hospedeiro, criando mais epítomos para colaborar com o desencadeamento ou perpetuação da resposta imune anormal (Goulas et al., 2015).

Koziel et al. (2014) afirmaram que as PADs de *P. gingivalis* são proteínas citrulinadas que podem ser reconhecidas como um antígeno potente, favorecendo a quebra da tolerância às proteínas citrulinadas do hospedeiro. A identificação de anticorpos IgG contra PADs bacterianos citrulinados, em pacientes com AR, confirma tal assertiva. Destacaram que o papel das PADs auto citrulinadas na AR abre novas linhas para futuras investigações.

Wegner et al. (2010b) propuseram dois modelos de resposta na AR. A primeira trata-se da quebra de tolerância à peptídeos citrulinados do hospedeiro, gerados por *P. gingivalis* no local da inflamação gengival, e a segunda refere-se ao desenvolvimento de epítomos para proteínas citrulinadas do hospedeiro na articulação inflamada, resultando em inflamação crônica e destrutiva observada no desenvolvimento da AR.

2.3- A *Porphyromonas gingivalis* e a Artrite Reumatoide

De acordo com a meta-análise realizada por Bender et al. (2017), os pacientes com AR apresentam uma produção de anticorpos significativamente maior contra *P. gingivalis* quando comparados com pacientes sistemicamente saudáveis. Tal fator corrobora com a afirmação de que tanto a prevalência quanto a magnitude das respostas de anticorpo contra *P. gingivalis* são maiores em pacientes com AR (Milkus et al., 2009).

Foram caracterizados quatro autoantígenos na AR: fibrinogênio citrulinado, vimentina, colágeno tipo II e a CEP-1. Aproximadamente metade dos pacientes que têm

anti-CCP apresentam anticorpos direcionados para a CEP-1. Como *P. gingivalis* contém um número variado de proteínas citrulinadas endógenas, foi sugerida uma hipótese baseada no mimetismo molecular, uma vez que a resposta de anticorpos para a CEP-1 reagiu de forma cruzada com a alfa-enolase de *P. gingivalis*, podendo vir a perpetuar o processo inflamatório na AR. Acredita-se que *P. gingivalis* poderia ser responsável por desencadear reações imunes que contribuirão para o desenvolvimento da AR em um grande número de pacientes (Lundberg *et al.*, 2010). Ademais, de acordo com Nesse *et al.* (2012), CEP-1 é considerado um importante antígeno na AR, apresentando 82% de homologia com a alfa-enolase de *P. gingivalis*.

Vale ressaltar que a atuação de células do hospedeiro, como neutrófilos, células epiteliais e plaquetas, contra *P. gingivalis* é responsável por aumentar as concentrações intracelulares de cálcio nestas células e, conseqüentemente, ativar PAD do hospedeiro (Wegner *et al.*, 2010a). A PAD do hospedeiro expresso nas articulações tem a capacidade de realizar a citrulinização na fibrina sinovial e com o espalhamento dos epítomos esses antígenos sinoviais poderão servir como alvo para auto anticorpos previamente formados em uma periodontite (Milkus *et al.*, 2009).

Além disso, diferentes tipos clonais de *P. gingivalis* podem ser encontrados em indivíduos saudáveis e indivíduos com periodontite, demonstrando a diversidade de cepas do microrganismo e, conseqüente, variedade na expressão de fatores de virulência, podendo culminar em variações na produção de proteínas citrulinadas pela bactéria. É possível que tal diversidade, na infecção por *P. gingivalis*, possa contribuir para confundir ainda mais os estudos de associação entre periodontite e AR (Lappin *et al.*, 2013)

Bartold *et al.* (2010) acredita no modelo que defende um golpe "primário" de inflamação crônica induzida por *P. gingivalis* e, posteriormente, uma reação imunológica que desencadearia a AR. O controle da inflamação periodontal, segundo os autores, reduziria a gravidade da artrite ativa, e a remoção da carga inflamatória crônica teria o potencial de influenciar os parâmetros clínicos da AR.

CONCLUSÃO

De acordo com esta revisão de literatura, foi possível correlacionar positivamente a periodontite e a AR por meio de citrulinização proteica, realizada pela bactéria *P. gingivalis* através da ação da enzima PADs. Vale ressaltar que, de acordo com os dados apresentados, a mediação por PADs não é a única e exclusiva forma de correlação entre essas doenças, sendo necessários mais estudos para estabelecer outras correlações possíveis.

ABSTRACT

The presence of peptidyl arginine deaminase (PADs), an enzyme associated to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), found in patients with periodontitis, can lead to the breakdown of immune tolerance by means of protein citrulinization, leading to a development of rheumatoid arthritis (RA) in susceptible patients. The objective of this literature review is to evaluate a possible correlation between periodontitis and RA through protein citrulinization performed by *P. gingivalis*. For the development of this literature review, a search was performed on the electronic database PUBMED from May to August 2017. An optimized search strategy was used with the following keywords: rheumatoid arthritis, periodontal disease and *P. gingivalis*. A total of 83 articles were found, being initially selected by title and abstract by one reviewer and later by another reviewer selecting by inclusion criteria: Complete articles written in Portuguese, Spanish or English; have 10 years or less of publication. At the end of the selection, 22 articles were obtained; of these, 15 included by being clinical studies in animals or humans. According to this study, it is possible to positively correlate periodontitis and RA with protein citrulinization performed by *P. gingivalis*. However, mediation by PADs is not the only and exclusive form of correlation between these diseases, and further studies are needed to establish other possible correlations.

UNITERMS: Rheumatoid Arthritis, Periodontal Disease, *P. gingivalis*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1):1-6.
- 2- Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005; p.161.
- 3- Koziel J, Mydel P, P Jan. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: An update review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16:408-15.
- 4- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. Patologia oral e maxillofacial 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009; p.883.

- 5- Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(3):107-11.
- 6- Gully N, Bright R, Marino V, Marchant C, Cantley M, Haynes D, et al. *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis. *PLoS One* 9 2014; e100838.
- 7- Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. Host-response: Understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 44–48.
- 8- Batold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of *Porphyromonas gingivalis*- induced inflammation on the development of the rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2010; 37:405-11.
- 9- Smit M, Westra J, Vissink A, Meer BD, Brouwer E, Wilkelhoff AJV. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res. Ther* 2012; 14:R222: 1-10.
- 10- Gabarrini G, Smit M, Westra J, Brouwer E, Vissink A, Zhou K, et al. The peptidylarginine deiminase gene is a conserved feature of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 2015; Sep 25; 5:13936.
- 11- Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid. *Immunological Reviews* 2010; 233:34-54.
- 12- Goulas T, Mizgalska D, Garcia-Ferrer I, Kantyka T, Guevara T, Szmigielski B, et al. Structure and mechanism of a bacterial host-protein citrullinating virulence factor, *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Sci Rep.* 2015; Jul 1; 5:11969.
- 13- Milkus TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (P.gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International Immunopharmacology* 2009; 9:38-42.
- 14- Wegner N, Wait R, Sroka A, Erick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidyl arginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2662-72.
- 15- Nesse W, Westra J, van der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins with may play a role in ACPA(anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol* 2012; 39:599-607.
- 16- Jeong E, Lee JY, Kim SJ, Choi J. Predominant immunoreactivity of *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein in autoimmune diseases. *J Periodontal Res.* 2012 Dec; 47(6): 811-17.
- 17- Harvery GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AASSK, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidyl arginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontol Res* 2013; 48:252-61.
- 18- 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 peptidyl arginine deiminase (PAD). *PLoS One* 9 2013; e:1003627.
- 19- Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, Oliver- Bell J, Butcher JP, Kinane DF, et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *J. Clin Periodontol.* 2013; 40: 907-15.
- 20- 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; 73:363-69.
- 21- Milkus TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and rheumatology* 2014; 66(5):1090-1100.
- 22- Konig MF, Paracha AS, Moni M, Bingham CO 3rd, Andrade F. Defining the role of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov; 74(11):2054-61.
- 23- Chukkappalli S, Rivera-Kweh M, Gehlot P, Velsko I, Bhattacharyya I, Calise SJ, et al. Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collagen-induced arthritis in B10.RIII mice. *Arthritis Res Ther.* 2016; Jul 12; 18(1):161.
- 24- Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S. Periodontitis, *Porphyromonas*, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosa Immunol.* 2012; 5: 112-20.
- 25- Lundberg K, Wegner N, Yucel- Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA the citrullinated enolase connection. *Nature Review Rheumatology* 2010; 6:727-30.
- 26- Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26:651- 75.
- 27- Bender P, Bürgin WB, Sculean A, Eick S. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis – a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2017 Jan; 21(1):33-42.

Endereço para correspondência
Jéssica Gomes Rodrigues Nunes
E-mail: jessanunes@gmail.com