

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Amanda Almeida Costa

**PERIODONTITE EM INDIVÍDUOS COM PSORÍASE E ARTRITE
PSORIÁSICA: *ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS,
IMUNOLÓGICOS E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE
BUCAL***

**Belo Horizonte
2024**

Amanda Almeida Costa

**PERIODONTITE EM INDIVÍDUOS COM PSORÍASE E ARTRITE
PSORIÁSICA: ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS,
IMUNOLÓGICOS E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE
BUCAL**

Tese apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Odontologia – área de concentração em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa.

Belo Horizonte
2024

Ficha Catalográfica

C838p Costa, Amanda Almeida.
2024 Periodontite em indivíduos com psoríase e artrite
T psoriásica: aspectos clínicos, microbiológicos, imunológicos
e qualidade de vida relacionada a saúde bucal / Amanda
Almeida Costa. -- 2024.

194 f. : il.

Orientador: Fernando de Oliveira Costa.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Psoríase. 2. Periodontite. 3. Artrite psoriásica. 4.
Microbiologia. 5. Qualidade de vida. I. Costa, Fernando de
Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERIODONTITE EM INDIVÍDUOS COM PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA: ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE BUCAL

AMANDA ALMEIDA COSTA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em ODONTOLOGIA, área de concentração PERIODONTIA.

Aprovada em 13 de setembro de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Fernando de Oliveira Costa - Orientador
Faculdade de odontologia da UFMG

Prof. Frederico Santos Lages
Faculdade de odontologia da UFMG

Prof. Fabiano Araújo Cunha
Faculdade de odontologia da UFMG

Prof. Sérgio Antonucci Amaral
Instituto Newton Paiva

Prof. Douglas Campideli Fonseca
Centro Universitário de Lavras

Belo Horizonte, 13 de setembro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Santos Lages, Professor do Magistério Superior**, em 13/09/2024, às 16:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Douglas Campideli Fonseca, Usuário Externo**, em 13/09/2024, às 18:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sérgio Antonucci Amaral, Usuário Externo**, em 13/09/2024, às 22:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiano Araujo Cunha, Professor do Magistério Superior**, em 16/09/2024, às 09:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando de Oliveira Costa, Professor do Magistério Superior**, em 16/09/2024, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3505872** e o código CRC **D93636F2**.

Dedico este trabalho aos meus professores que, dispostos a me ensinar, fizeram parte da construção desse trabalho. Ao meu orientador, que foi além do seu papel de mentor, tornando-se imprescindível em toda minha jornada. Ao meus pais e marido, que sempre me incentivaram a continuar meus estudos, perseverar diante do meu sonho e entenderam meus momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFMG pela oportunidade de desenvolver esse trabalho e me desenvolver como profissional e pessoa em um ambiente e em uma atmosfera tão especial.

Agradeço ao fomento da CAPES que acreditou no meu trabalho, investiu em mim e no meu desenvolvimento profissional e aos brasileiros que contribuem para que esse estudo seja gratuito ao discente.

Agradeço aos pacientes que, ao aceitarem participar da pesquisa, viabilizaram este trabalho.

Agradeço ao grupo de médicos e professores médicos que me receberam tão bem em seus espaços, viabilizaram e contribuíram com esse trabalho.

Agradeço aos meus pais por fornecerem as melhores condições para meus estudos e desenvolvimento profissional. Vocês sonharam comigo, apoiaram-me e me fizeram acreditar no meu sonho. Acredito que essa minha realização também é a de vocês.

Agradeço ao meu marido, que foi meu ponto firme, como um solo estável, e meu maior incentivador nos meus momentos de dúvida e instabilidade; acolhedor nos momentos de tristeza; alegria nos meus momentos leves e densos. Você foi e é meu companheiro para todas as horas, inclusive nas discussões técnicas de metodologia, artigos e odontologia. Obrigada por compreender os momentos de tensão e ausência, e por tudo que fez e faz por mim e por nós.

Agradeço aos meus irmãos, Alan e André, por serem ponto de apoio e incentivo para todas as horas e acreditarem em mim, comprando meu sonho junto comigo.

Agradeço à Professora Renata Cyrino que, com seu brilho e palavras certas, conseguiu deixar minha jornada mais leve, além de me ensinar e inspirar como pessoa, profissional e docente. Não tem um momento sequer de conversa com você que eu saia sem aprender alguma coisa.

Agradeço ao Professor Luís Otávio Miranda, que desde a graduação sempre me inspirou e instigou, plantou sementes de dúvidas e esteve comigo em momentos diversos, dos singelos aos tensos. Você sempre foi e será meu professor, mas me deixou ser próxima a ponto de trazer leveza, dividir alegrias, ensinamentos e muita bagagem para minha trajetória.

Agradeço aos Professores Sheilla e José Roberto Cortelli pela parceria de trabalho e ensinamentos. Foi uma parceria de diferentes faculdades, de diferentes estados e com profissionais tão gabaritados que fizeram a pesquisa não só viável, mas de alto nível.

Agradeço à Professora Alcione Dutra que me acompanha nos estudos desse tema desde a Especialização em Periodontia, incentivando-me e que contribuiu enormemente para minha formação acadêmica e profissional.

Agradeço aos amigos que sempre me incentivaram nessa jornada e entenderam meus momentos de ausência.

Agradeço aos meus colegas de Pós-graduação que dividiram esse sonho e trajetória comigo, amenizando as dificuldades e trazendo alegrias aos momentos mais inusitados que enfrentamos juntos.

E por último, mas não menos importante, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Costa. Fernandinho, com você eu aprendi muitas coisas. Profissionalmente, aprendi a ser dentista, periodontista, professora e que eu poderia ser também acolhedora com os pacientes e alunos, deixando minha personalidade florescer nesse ambiente. Aprendi que não precisava entrar na caixinha e seguir rótulos alheios, seguindo padrões e uma tradição que ninguém sabe onde começou, mas que muitos continuam seguindo. Pessoalmente, aprendi que eu posso mais. Posso querer mais, dedicar-me mais, sonhar mais, trabalhar mais. Aprendi que posso descartar o “ou” (do: isso, “ou” aquilo) e ir em busca do “e” (isso, “e” aquilo). Eu aprendi a ser exigente, a escrever melhor, pesquisar melhor e trabalhar de forma mais eficiente. Você foi um mentor que me valorizou como pessoa e não como um instrumento para chegar a pesquisas, artigos e trabalhos. Eu agradeço enormemente a oportunidade de trabalhar e aprender com você e de termos uma jornada longa de academia bem-sucedida. Obrigada por entender os momentos de pedras no caminho - a sua sensibilidade me encanta. Obrigada por cada provocação e por ser tão exigente comigo, você sempre me tirou da zona de conforto e me fez seguir adiante. Obrigada pelos momentos leves, de boas histórias e de risadas que partilhamos. Obrigada por ter sido mais que um orientador, mas um padrinho da minha jornada.

“O segredo, querida Alice, é rodear-se de pessoas que te façam sorrir o coração. É então, e só então, que você estará no País das Maravilhas.”

Alice no País das Maravilhas

RESUMO

Evidências crescentes sugerem uma associação entre psoríase (PSO), artrite psoriásica (APs) e periodontite (PE), como sugerido para outras doenças sistêmicas. Foram realizados dois estudos: (I) caso-controle para avaliar os impactos bucais (OHRQOL) nas atividades diárias em indivíduos com doença psoriásica em relação não psoriásicos e (II) avaliar os níveis de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e quantificar os biomarcadores salivares RANKL, OPG, survivina e IL-17 em indivíduos com PSO e APs, comparados a não psoriásicos com e sem PE. O estudo I: incluiu 296 indivíduos (PSO n= 210, APS n= 86) como casos e 359 sem doença psoriásica (controle). Foram realizados exames periodontais completos, coleta de variáveis de interesse e aplicados a versão brasileira do instrumento *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP). A prevalência de PE foi maior em APs (57,0%; OR=2,67,95%IC:1,65-4,32; p<0,001) que em PSO (34,3%; OR=1,05;0,73-1,51; p<0,001) comparado aos controles (33.1%). Ambos APs e PSO exibiram mais sítios e dentes com profundidade de sondagem (PS) de 4-6mm que controles (p<0,001). Analisando OHRQoL, APs e PSO possuem maiores escores de OIDP que controles (p<0,001), indicando pior qualidade de vida autorelatada. Na influência de variáveis de interesse na qualidade de vida (QV), foram significativos PE, psoríase + PE e uso de álcool/ansiolíticos (p<0,05). Observou-se influência de parâmetros periodontais na QV para presença de PE; PS > 6mm; nível clínico de inserção >6mm; > índice de placa, >% sítios e dentes com sangramento à sondagem (p=0<0,05). Este estudo demonstrou os impactos negativos da PE na OHRQOL dos indivíduos analisados, sendo que indivíduos com PSO e principalmente APs e PE apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQOL. O estudo II: com base no estudo I, 192 indivíduos não-fumantes e não-diabéticos foram selecionados aleatoriamente, pareados por gênero e alocados em 6 grupos (controle, PSO e APs, com e sem PE; n=32 por grupo). Os resultados revelaram maiores contagens de *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola* nos grupos com PE em comparação sem PE (p<0,05). Maiores contagens destes periodontopatógenos foram observadas no grupo APs com PE seguidos de PSO com PE quando comparados aos controles. Adicionalmente, houve diferenças intergrupos significativas nos níveis de RANKL (p=0,039), IL-17 e survivina (p<0,001) (APs>PSO>Controles). Em indivíduos com APs e PE os níveis de OPG, IL-17 e survivina foram significantemente maiores do que em APs sem PE. Correlações positivas entre RANK-L, IL-17 e survivina e negativas para OPG, foram observadas em relação a todos parâmetros clínicos periodontais analisados (p<0,001). Concluiu-se que indivíduos com doença psoriásica e PE apresentaram significativamente piores condições microbiológicas e maiores níveis dos biomarcadores estudados, sendo estes resultados ainda mais expressivos em indivíduos com APs e PE.

Palavras-chave: psoríase; periodontite; artrite psoriásica; microbiologia; imunologia; qualidade de vida.

ABSTRACT

Periodontitis in individuals with psoriasis and psoriatic arthritis: clinical, microbiological, immunological aspects and quality of life related to oral health

Increasing evidence suggests an association among psoriasis (PSO), psoriatic arthritis (PsA), and periodontitis (PE), as suggested for other systemic diseases. Two studies were carried out: (I) case-control to evaluate the oral impacts (OHRQOL) on daily activities in individuals with psoriatic disease compared to non-psoriatic patients and (II) evaluate the levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and quantify the salivary biomarkers RANKL, OPG, survivin and IL-17 in individuals with PSO and PsA, compared to non-psoriatic individuals with and without PE. Study I: included 296 individuals (PSO n= 210, PsA n= 86) as cases and 359 without psoriatic disease (control). Complete periodontal examinations were performed, variables of interest were collected and the Brazilian version of the Oral Impacts on Daily Performance (OIDP) instrument was applied. The prevalence of PE was higher in PsA (57.0%; OR=2.67; 95%CI :1.65-4.32; p<0.001) than in PSO (34.3%; OR=1.05; 0.73-1.51; p<0.001) compared to controls (33.1%). Both PsA and PSO exhibited more sites and teeth with probing depth (PD) of 4-6mm than controls (p<0.001). Analyzing OHRQoL, PsA and PSO had higher OIDP scores than controls (p<0.001), indicating worse self-reported quality of life. In the influence of variables of interest on quality of life (QoL), PE, psoriasis+PE and alcohol/anxiolytics intake were significant (p<0.05). The influence of periodontal parameters on QoL was observed for the presence of PE; PD > 6mm; clinical attachment level >6mm; > plaque index, >% sites and teeth with bleeding on probing (p=0<0.05). This study demonstrated the negative impacts of PE on the OHRQOL of the individuals analyzed, with individuals with PSO and especially PsA and PE presenting significantly worse OHRQOL indicators. Study II: based on study I, 192 non-smoking and non-diabetic individuals were randomly selected, matched by gender and allocated into 6 groups (control, PSO and PsA, with and without PE; n=32 per group). The results revealed higher counts of *P. gingivalis*, *T. forsythia* and *T. denticola* in the groups with PE compared to without PE (p<0.05). Higher counts of these periodontopathogens were observed in the PsA with PE group followed by PSO with PE when compared to controls. Additionally, there were significant intergroup differences in the levels of RANKL (p=0.039), IL-17 and survivin (p<0.001) (PsA>PSO>Controls). In individuals with PsA and PE, the levels of OPG, IL-17 and survivin were significantly higher than in PsA without PE. Positive correlations between RANK-L, IL-17 and survivin and negative correlations for OPG were observed in relation to all periodontal clinical parameters analyzed (p<0.001). It was concluded that individuals with psoriatic disease and PE had significantly worse microbiological conditions and higher levels of the studied biomarkers, with these results being even more significant in individuals with PsA and PE.

Keywords: psoriasis; periodontitis; psoriatic arthritis; microbiology; immunology; quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Um modelo de fisiopatologia de doenças imunomediadas	20
Figura 2 -	Eixo IL-17/IL-23 na psoríase	21
Figura 3 -	Fatores envolvidos na periodontite, psoríase e artrite psoriásica.....	35
Quadro 1 -	Trabalhos da associação entre periodontite e psoríase	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPA	Anticorpo Anti-peptídeo Citrulinado
APS	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
ASA	<i>American Anesthesiology Association</i> – Sociedade Americana de Anestesiologia
CASPAR	Critério de Gravidade e Definição de Artrite Psoriásica
CDs	Células Dendríticas
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
DM	Diabetes Mellitus
DCB	Desinfecção Completa Da Boca
D.P/d.p	Desvio Padrão
DCV	Doença Cerebrovascular
DC	Doença Cardiovascular
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Ensaio De Imunoabsorção Enzimática
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
IL - 1 β	Interleucina 1 β
IL – 17	Interleucina 17
IL – 22	Interleucina 22
IL- 23	Interleucina 23
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Índice de Placa
IPV	Índice de Placa Visível
LS	Líquido Sinovial
LPS	Lipopolissacarídeos
MCP -1	Proteína Quimiotática de Monócitos 1
NIC	Nível de Inserção Clínico
OPG	Osteoprotegerina

<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>OIDP</i>	<i>Oral Impacts on Daily Performance</i>
<i>OHRQoL</i>	<i>Oral Health Related Quality of Life (saúde oral autorrelatada na qualidade de vida)</i>
<i>OMS</i>	Organização Mundial de Saúde
<i>PE</i>	Periodontite
<i>PCR</i>	<i>Reação em Cadeia da Polimerase Em Tempo Real</i>
<i>+P</i>	Presença de Periodontite
<i>-P</i>	Ausência de Periodontite
<i>PASI</i>	Índice de Área e Gravidade de Psoríase
<i>OS</i>	Profundidade de Sondagem
<i>QV</i>	Qualidade de Vida
<i>RAR</i>	Raspagem e Alisamento Radicular
<i>ROS</i>	<i>Reactive Oxygen Species</i> – Espécies Reativas de Oxigênio
<i>S</i>	Supuração
<i>SS</i>	Sangramento à Sondagem
<i>SUS</i>	Sistema Único de Saúde
<i>TCLE</i>	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
<i>TNF-α</i>	Fator de Necrose Tumoral α
<i>TNF</i>	Fator de Necrose Tumoral
<i>TGF - β1</i>	Fator de Crescimento Tumoral β 1
<i>Th</i>	T-auxiliares
<i>Th 1</i>	T-auxiliar 1
<i>Th 2</i>	T-auxiliar 2
<i>Th 17</i>	T-auxiliar 17
<i>TLRs</i>	Toll-like
<i>Treg</i>	T-regulatórias
<i>UFMG</i>	Universidade Federal de Minas Gerais
<i>WHO</i>	<i>World Organization Health</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 LITERATURA CONSULTADA	21
2.1 Periodontite: aspectos de interesse	21
2.2 Psoríase: aspectos de interesse	23
Figura 1. Um modelo de fisiopatologia de doenças inflamatórias imunomediadas.	26
Figura 2. Eixo IL-17/IL-23 na psoríase. Fonte: Smart – Servier Medical Art	27
2.3 Artrite Psoriática: aspectos de interesse	27
2.4 Periodontite e Psoríase: aspectos de interesse	29
Quadro 1. Trabalhos da associação entre periodontite e psoríase	36
2.5 Periodontite e Artrite Psoriática: aspectos de interesse	39
Figura 3. Fatores envolvidos na periodontite, psoríase e artrite psoriásica.	41
2.6 Qualidade de vida e o instrumento OIDP	42
2.7 Qualidade de vida de indivíduos com doença psoriásica	45
3 JUSTIFICATIVA	50
4 OBJETIVOS	51
4.1 Objetivo geral	51
4.2 Objetivos específicos	51
5 METODOLOGIA EXPANDIDA	52
5.1 Desenho de estudo	52
5.2 População, critérios de inclusão e exclusão	52
5.3 Cálculo Amostral e amostra final	53
5.4 Análise de qualidade de vida	54
5.5 Avaliação do Índice de Placa Visível	55
5.6 Exame periodontal	56

5.7 Coleta de amostra para análise microbiológica	59
5.8 Extração do DNA	59
5.9 Detecção e quantificação microbiana (<i>Real Time</i> PCR - qPCR), confecção dos <i>primers</i> e condições da qPCR	60
5.10 Quantificação de biomarcadores: amostragem de saliva	61
5.11 Diagnóstico de Psoríase e Artrite Psoriásica	61
5.12 Treinamento e Calibração dos examinadores	62
5.13 Análise	estatística 62
6 RESULTADOS	65
6.1 ARTIGO 1-	66
Associação entre periodontite e o impacto da saúde oral na qualidade de vida de indivíduos com psoríase e artrite psoriásica	66
6.2 ARTIGO 2 -	94
Achados imunológicos e microbiológicos em indivíduos com artrite psoriásica, psoríase e periodontite	94
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
REFERÊNCIAS	117
APÊNDICE A - IDENTIFICAÇÃO DO INDIVÍDUO	128
ANEXO A – ÍNDICE DE PLACA SILNESS & LOE	129
ANEXO B - FICHA PERIODONTAL (PERIODONTOGRAMA)	130
ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CASOS	131
ANEXO D - QUESTIONÁRIO ORAL IMPACTS ON DAILY PERFORMANCE (OIDP)	136

ANEXO E – ARTICLE 1	138
ANEXO F - ARTICLE 2	172
ANEXO G – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA (COEP)	195

1 INTRODUÇÃO

A periodontite (PE) é caracterizada por inflamação mediada por hospedeiro e microbiologicamente associada, que resulta na perda da inserção periodontal. A formação de biofilme bacteriano pode iniciar a inflamação gengival; no entanto, a iniciação e progressão da periodontite dependem de alterações ecológicas disbióticas no microbioma e de um desequilíbrio na resposta inflamatória do indivíduo (CEKICI *et al.*, 2014; TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). Uma vez que a presença do biofilme é essencial, mas não suficiente para o início da PE, o reconhecimento de componentes microbianos pelas células de defesa e a subsequente produção de mediadores inflamatórios é um passo crucial para a patogênese desta doença (CEKICI *et al.*, 2014).

Desde o workshop de 1999, surgiram evidências consideráveis sobre os efeitos potenciais da PE em doenças sistêmicas, como alterações endócrinas, cardíacas, alteração do curso gestacional e desordens autoimunes (CORRÊA *et al.*, 2017; LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011; OLSEN, 2015; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017). As evidências iniciais também apoiam o papel potencial de doenças sistêmicas à carga inflamatória sistêmica geral sobre o risco de PE (BARTOLD; MARIOTTI, 2017; PINK *et al.*, 2015).

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por inflamação da derme e epiderme, com prevalência de 2-4% na população geral e possui impactos significativos tanto na saúde física quanto emocional relacionados à qualidade de vida comparados a outras doenças sistêmicas (CHRISTOPHERS, 2001). Adicionalmente, tem sido sugerido que bactérias podem ter um importante papel na imunopatogênese da doença psoriásica (FRY *et al.*, 2015; KAPOOR *et al.*, 2022). O papel de uma microbiota cutânea disbiótica ainda é discutido de forma controversa na patogênese da PSO. Embora o campo do microbioma psoriásico seja relativamente novo, primeiros estudos revelam diferenças interessantes na composição do microbioma. Observou-se uma diminuição significativa na diversidade do microbioma da pele e disbiose cutânea significativa entre pacientes com PSO.

A artrite psoriásica (APs) é uma doença musculoesquelética inflamatória crônica que tem sido definida como uma artrite inflamatória, geralmente soronegativa para fator reumatóide, associada à PSO. A artrite inflamatória ocorre em 2-3% da

população geral, mas entre os pacientes com PSO a prevalência varia de 6% a 42%, com envolvimento da pele, unhas, enteses, ossos, tendões, ligamentos, membrana sinovial e articulações.

Evidências crescentes apoiam a associação entre artrite psoriática e múltiplas comorbidades, incluindo obesidade, síndrome metabólica, doença cardiovascular, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (SHAH *et al.*, 2017).

Embora a incidência de APs entre a população psoriática em um estudo tenha permanecido constante em qualquer ano após o diagnóstico de PSO, a prevalência de AP aumentou ao longo dos 30 anos da análise – chegando a 20,5% após 30 anos. O desenvolvimento de APs parece ocorrer a uma taxa constante durante cada ano após o diagnóstico de PSO, resultando em um aumento constante na prevalência de APs. Quanto mais tempo um paciente tem PSO, maior a probabilidade de ele também ter APs. (CHRISTOPHERS *et al.*, 2010).

É de se supor que tanto APs quanto a PE são doenças imunomediadas e parecem compartilhar fisiopatologia semelhante que inclui um acúmulo sistêmico de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a APs tem sido fortemente ligada a várias comorbidades como doença cardíaca coronariana, síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, (CHRISTOPHERS *et al.*, 2010; SHAH *et al.*, 2017; ZABOTTI *et al.*, 2021). Da mesma forma, a PE também tem sido associada a comorbidades como diabetes, aterosclerose e acidente vascular cerebral, o que sugere ainda caminhos comuns na patogênese da APs e PE. (SHAIKH *et al.*, 2018; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2015).

Vários estudos observacionais (sumarizados no Quadro 1 da literatura consultada) relataram uma associação positiva entre PE e PSO, que foram sintetizados por duas recentes revisões sistemáticas e meta-análises(UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017; ZHANG *et al.*, 2022). A atenção desses estudos de associação geralmente estão na PSO, porém a literatura emerge também com foco na APs, como relatado em outros estudos recentes (EGEBERG *et al.*, 2017a; MISHRA *et al.*, 2021; POLINENI *et al.*, 2023; SU *et al.*, 2017) – apontando para associação entre APs e PE.

Uma questão que permanece pontual em saúde bucal é o impacto que a mesma pode ter na qualidade de vida (QV) dos indivíduos. Nas últimas duas décadas, vários estudos mediram este impacto da saúde bucal na QV por meio de diferentes metodologias (ADULAYON; SHEIHAM, 1997; ADULYANON; VOURAPUKJARU;

SHEIHAM, 1996; EL SAYED *et al.*, 2019; LOCKER; ALLEN, 2007; TSAKOS *et al.*, 2010). Essas medidas de QV, que foram inicialmente designadas como indicadores sócio-dentários ou indicadores subjetivos de saúde bucal, são agora comumente referidas como medidas de autorrelato de QV relacionada à saúde bucal (OHRQOL) (LOCKER; ALLEN, 2007).

Entre os vários instrumentos ou questionários utilizados para medir a OHRQOL, o mais amplamente utilizado é o *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP) (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996; LOCKER; ALLEN, 2007).

O instrumento OIDP – Impacto Oral na Performance Diária, na tradução livre para a língua portuguesa – é capaz de medir os impactos comportamentais no desempenho diário, mensurar o bem-estar do indivíduo, e ser um instrumento objetivo e de fácil aplicação (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996). Este questionário tem demonstrado que os desempenhos físico, psicológico e social refletem na QV e no bem estar de indivíduos (MELAS; MARCENES; WRIGHT, 2001). Adicionalmente, as propriedades psicométricas do instrumento em populações brasileiras foram relatadas e validadas (ABEGG *et al.*, 2015; CASTRO *et al.*, 2008), mostrando a eficácia do questionário em captar os relatos dos indivíduos, e em determinar quais são as atividades mais afetadas por problemas bucais (NEEDLEMAN *et al.*, 2004).

Neste sentido, estudos utilizando o OIDP demonstraram que os desempenhos dos indivíduos podem ser afetados por problemas de origem bucal, refletindo na sua OHRQOL e no seu bem-estar (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996; LOCKER; ALLEN, 2007; TSAKOS *et al.*, 2010; YOKOYAMA *et al.*, 2007).

Doenças bucais como a PE e sintomas subjetivos na boca, tais como dor bem como lesões bucais, podem ter um efeito negativo no bem-estar de um indivíduo e na sua QV. Estudos revelam uma associação significativa entre a saúde bucal e a QV e, particularmente, uma associação significativa entre PE com a OHRQOL (COSTA *et al.*, 2019b; CUNHA-CRUZ; HUJOEL; KRESSIN, 2007; NEEDLEMAN *et al.*, 2004; SANTUCHI *et al.*, 2016; TSAKOS *et al.*, 2010).

Indivíduos psoriásicos tendem a desfrutar de uma QV global pior e serem negativamente impactados pela doença, com redução em sua QV de forma semelhante ou pior que pacientes com outras doenças crônicas, como cardiopatia isquêmica e diabetes (FINLAY; KELLY, 1987). Portanto, pode ser válido avaliar e trabalhar para que a QV relacionada à saúde em pacientes com psoríase seja

maximizada. Ainda, pacientes com alto comprometimento da QV devem ser rastreados quanto à depressão (SCHMITT; FORD, 2007). Os indivíduos psoriásicos apresentam alta taxa de depressão, mesmo que esta ainda se apresente com grandes variações de 13% (MAHMUTOVIC *et al.*, 2017) à 62%, mesmo com psoríase leve (SCHMITT; FORD, 2007; DOWLATSHAHI *et al.*, 2014).

Regularmente, o tratamento de pacientes dermatológicos se concentra apenas nos sinais e sintomas clínicos, e em uma visão subjetiva do impacto da doença na QV do indivíduo. Entretanto, uma avaliação mais aprofundada deste impacto em indivíduos com alterações dermatológicas é importante para um melhor manejo clínico. É essencial detectar pacientes com maior risco de apresentar pior QV a fim de tratá-los de forma mais integrada. Assim, estes dados poderiam cumprir o papel de medir as alterações intangíveis na vida de um paciente que determinam o “sucesso do tratamento” (TEJADA *et al.*, 2011).

Até o dado momento, na literatura apenas um estudo abordou a OHRQOL indivíduos com psoríase (COSTA *et al.*, 2021b) com foco em PE, outro com foco em lesões bucais (COSTA *et al.*, 2021a) mas nenhum estudo avaliou OHRQOL em APs. Estes estudos demonstraram uma importante associação de risco entre psoríase, periodontite e presença de lesões bucais, sendo que indivíduos psoriásicos apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQOL. As evidências, portanto, sugerem que psoriásicos possuem piores parâmetros periodontais e saúde bucal em geral, e poderiam apresentar pior OHRQOL. Dessa forma, é razoável estimar que a saúde oral pode ocasionar grandes impactos negativos na QV desses indivíduos, com maior vulnerabilidade e susceptibilidade físico-emocional, apresentando-se esta questão como área de interesse deste estudo.

Neste cenário, hipotetizamos que indivíduos com doença psoriásica apresentariam: (i) escores mais altos de OIDP relacionados a presença de piores condições clínicas periodontais, refletindo pior OHRQOL; (ii) níveis mais altos de biomarcadores pró-inflamatórios RANKL, OPG, Survivina e IL-17 e (iii) maiores níveis de periodontopatógenos: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em relação a indivíduos não psoriásicos.

2 LITERATURA CONSULTADA

2.1 Periodontite: aspectos de interesse

O termo doença periodontal engloba todas as alterações que afetam os tecidos periodontais de proteção e de inserção dos dentes, como a gengivite e a PE. A PE é caracterizada por uma inflamação, mediada pelo hospedeiro, microbiologicamente associada, que resulta na perda da inserção periodontal (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). A doença afeta mais de 50% dos adultos em todo o mundo, e cerca 5 a 10% apresentam uma forma grave da doença levando à perda de um ou mais dentes (DEMMER; PAPAPANOU, 2010; MENDES *et al.*, 2019b).

Considerando sua patogênese complexa, a suscetibilidade à (PE) está relacionada aos distúrbios do sinergismo polimicrobiano que resulta em disbiose (SHAIKH *et al.*, 2018). A fisiopatologia da doença tem sido caracterizada em suas principais vias moleculares e, em última instância, leva à ativação de proteinases derivadas do hospedeiro que permitem a perda das fibras do ligamento periodontal, migração apical do epitélio juncional e permite a disseminação apical do biofilme bacteriano ao longo do superfície radicular (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Os mecanismos precisos que levam ao início das doenças periodontais ainda não são completamente conhecidos, entretanto os estudos de patogênese da PE mostram que a instalação e progressão da destruição dos tecidos periodontais dependem de um desequilíbrio na resposta imunoinflamatória do indivíduo aos microrganismos presentes no biofilme que coloniza os tecidos periodontais (CEKICI *et al.*, 2014). Portanto, as doenças periodontais se iniciam e progridem quando a homeostase local é perturbada, pois diferente de muitas doenças infecciosas, na PE ocorre o crescimento de bactérias já presentes no estado de saúde periodontal, mudando apenas sua proporção (DARVEAU, 2010). Uma vez que a presença do biofilme é essencial, mas não suficiente para o início da PE, o reconhecimento de componentes microbianos pelas células de defesa e a subsequente produção de mediadores inflamatórios é um passo crucial para a patogênese da PE (CEKICI *et al.*, 2014).

Claramente, a conversão da microbiota simbiótica em disbiótica em indivíduos susceptíveis aparece como um primeiro passo na PE. *Porphyromonas gingivalis*, um dos principais patógenos associado a PE, é conhecido por ser capaz de ativar a resposta inata bem como respostas imunes adaptativas (SHAIKH *et al.*, 2018). A imunidade inata representa a primeira linha de defesa semi-específica e fornece a resposta inicial do hospedeiro a lesões teciduais, traumas e patógenos. A imunidade inata ativa a imunidade adaptativa e ambas atuam altamente reguladas em conjunto para estabelecer e manter a homeostase tecidual. Qualquer desregulação dessa interação pode resultar em inflamação crônica e autoimunidade e é considerada uma das principais causas subjacentes no início e progressão de doenças inflamatórias imunomediadas altamente prevalentes como a PE entre outras como a PSO, artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais (BUNTE; BEIKLER, 2019).

Um dos componentes principais da resposta ao biofilme e seus produtos é a família de receptores *toll-like* (TLR) (KIKKERT *et al.*, 2007). Esses receptores, presentes em células apresentadoras de antígeno e células epiteliais, ativam a resposta imune inata, por meio da ligação de vários componentes microbianos, como o lipopolissacarídeos (LPS) (CEKICI *et al.*, 2014). Inicia-se então uma cascata, com liberação de aminas vasodilatadoras por mastócitos, aumento da expressão de moléculas de adesão, produção de quimiocinas e ativação do sistema complemento, facilitando/induzindo o recrutamento de neutrófilos, linfócitos e macrófagos (CEKICI *et al.*, 2014). Além disso, o reconhecimento de produtos bacterianos pode ativar a resposta imune adquirida, levando a diferenciação de células T-auxiliares (Th) em células Th1, Th2, Th17 ou células T-regulatórias (Treg) (CEKICI *et al.*, 2014). As células Th1 e Th2 do sistema imune adaptativo são os principais atores na patogênese das doenças imunomediadas. Além disso, as células Th17, suas principais citocinas IL-17 e IL-23 parecem desempenhar papéis fundamentais. (BUNTE; BEIKLER, 2019)

Desde o workshop de 1999, surgiram evidências consideráveis sobre os efeitos potenciais da PE em doenças sistêmicas, como alterações endócrinas, cardíacas, alteração do curso gestacional e desordens autoimunes (CORRÊA *et al.*, 2017; DIOGUARDI *et al.*, 2020a; LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011; OLSEN, 2015; SANZ *et al.*, 2020; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017). Bactérias orais específicas na bolsa

periodontal podem acessar a corrente sanguínea através do epitélio da bolsa ulcerado. Assim, mediadores inflamatórios periodontais podem entrar na corrente sanguínea e ativar proteínas de fase aguda do fígado, como a proteína C reativa (PCR), que amplifica ainda mais os níveis de inflamação sistêmica.

As evidências iniciais também apoiam o papel potencial de doenças periodontais em contribuir para um aumento da carga inflamatória sistêmica geral (PINK *et al.*, 2015). Se o paciente tiver doença sistêmica grave, conforme indicado pelo status da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), isso pode afetar seriamente a capacidade do clínico de controlar a progressão da doença, devido ao descontrole de alterações sistêmicas, ou a incapacidade do indivíduo de atender aos cuidados de manutenção necessários (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). Além disso, a presença de inflamação crônica periodontal tem sido proposta como fator de risco para a ocorrência e ou agravamento de desordens inflamatórias sistêmicas (HAJISHENGALLIS, 2015).

Embora análises intrigantes da economia em saúde tenham mostrado uma redução no custo dos cuidados de múltiplas condições médicas após o tratamento da PE, pouca evidência direta de intervenção periodontal demonstrou de forma convincente o valor potencial do tratamento eficaz da PE para a saúde geral do indivíduo (JEFFCOAT *et al.*, 2014).

Dessa forma, a avaliação de custos fornece novas e potenciais evidências válidas que o tratamento periodontal pode melhorar condições sistêmicas. E, apesar da evidência atual ser limitada, essa influência deve ser definitivamente avaliada, pois o tratamento periodontal simples apresenta-se em custo modesto e risco mínimo. Portanto, embora a eficácia interventiva permaneça aberta ao debate, o tratamento periodontal deve ser recomendado e considerado parte da prevenção para o manejo de doenças sistêmicas crônicas (JEFFCOAT *et al.*, 2014)

2.2 Psoríase: aspectos de interesse

A psoríase (PSO) é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por inflamação da derme e epiderme. Sua prevalência varia devido a variações específicas de países e à variabilidade metodológica dos estudos

epidemiológicos, porém foi demonstrado que, em uma análise mundial, pode variar de 0,14% a quase 3%. Tendo em conta o crescimento e envelhecimento da população e o fato da PSO afetar principalmente a população adulta, o fardo associado à PSO pode continuar a aumentar (GUDJONSSON; ELDER, 2007; MENTER *et al.*, 2008; PARISI *et al.*, 2020). Existem várias formas de PSO, sendo a forma mais comum a PSO em placas (ocorrendo em ~80 a 90% dos indivíduos psoriásicos). Ela é caracterizada por lesões demarcadas, eritematosas e escamosas (NESTLE; KAPLAN; BARKER, 2009; VERHOEVEN *et al.*, 2007).

As manifestações clínicas da PSO apresentam lesões cutâneas primárias que podem variar de máculas, pápulas, placas e pústulas. A doença pode não estar necessariamente restrita à pele e unhas, e cerca de 30% dos indivíduos desenvolvem artrite inflamatória [artrite psoriática (APs)]. Além disso, a apresentação pode variar drasticamente de indivíduo para indivíduo. As manifestações cutâneas podem ser limitadas ou extensas, monomórficas ou polimórficas, e surgem em qualquer idade. A PSO, portanto, é vista como um espectro de doença, devido à variabilidade na aparência clínica. Seu diagnóstico é baseado no reconhecimento dos padrões de lesão, por meio de cuidadosa análise da morfologia da lesão cutânea (NALDI; GAMBINI, 2007; RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014) e raramente a biópsia de pele é usada (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). Mesmo com um amplo espectro clínico de apresentação, um clínico treinado é capaz de diagnosticar a PSO e seus vários fenótipos (placa ou vulgar, ungueal, do couro cabeludo, gutata, invertida, pustulosa e eritodérmica) (RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014).

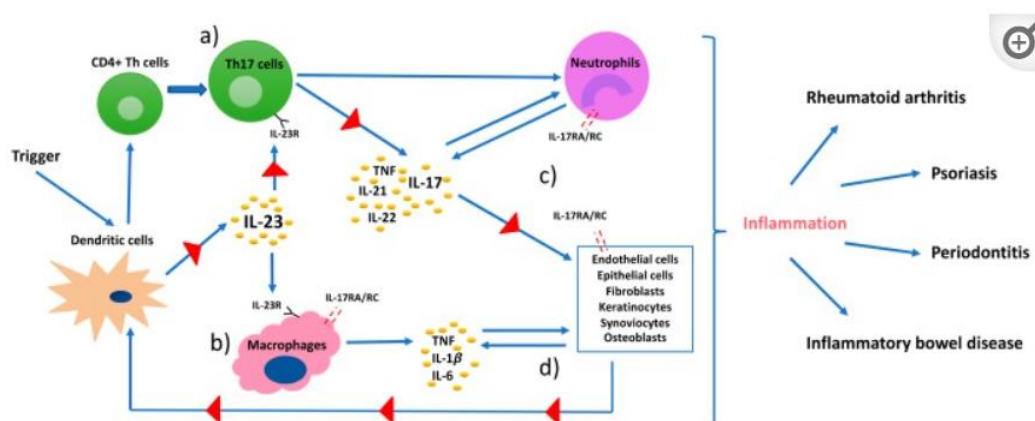
O espectro da doença, ou fenótipos clínicos, são classificados com base em várias características, como idade de início, grau de envolvimento da pele, padrão morfológico, gravidade da doença e envolvimento predominante da localização anatômica específica do corpo (RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014). Uma manifestação rara da PSO na cavidade bucal é a presença de máculas moderadamente vermelhas, geralmente, dolorosas na gengiva, palato duro e mucosa bucal, de maneira desproporcional ao eritema característico de doenças periodontais (BROOKS *et al.*, 2017). A suspeita é levantada quando as lesões bucais são acompanhadas de PSO cutânea. Recentemente, foi demonstrado que o tratamento da PSO cutânea com

adalimumabe, medicamento que age nos processos inflamatórios das doenças imunomediadas, foi efetivo em resolver simultaneamente lesões psoriásicas cutâneas e bucais (BROOKS *et al.*, 2017).

Na última década, ocorreu um enorme progresso no entendimento da genética na patogênese e no tratamento da PSO. Evidências contribuíram para o conhecimento da história natural e biológica da PSO e levaram ao reconhecimento de que a PSO é uma desordem com implicações de saúde importantes e que se estendem além da pele (GRIFFITHS; BARKER, 2007). Sua etiologia é complexa com um forte componente da disfunção autoimune em sua fisiopatologia básica, sendo mais corretamente designada como uma condição crônica, inflamatória e genética. Ainda, estudos epidemiológicos identificaram vários fatores de risco, incluindo tabagismo, obesidade, sedentarismo e consumo excessivo de álcool (ARMSTRONG *et al.*, 2014; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017). A doença ainda é fortemente associada a stress, diabetes, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, índice de massa corporal (IMC) elevado e diabetes (GISONDI *et al.*, 2018; KOO *et al.*, 2017; LEWINSON *et al.*, 2017; ROUSSET; HALIOUA, 2018; SU *et al.*, 2017).

A imunopatogênese da PSO consiste em uma complexa interrelação entre os tipos celulares dos sistemas imunes inato e adquirido do indivíduo, fatores imunológicos produzidos por células T, células dendríticas e queratinócitos da placa psoriásica (LEVINE; GOTTLIEB, 2009; LOWES; BOWCOCK; KRUEGER, 2007) (FIGURA 1). A PSO tem sido considerada principalmente uma doença mediada por Th1, hoje sabe-se que o eixo IL-23/IL-17 governa o progresso acelerado da inflamação (MEASE, 2015) (FIGURA 2).

Figura 1. Um modelo de fisiopatologia de doenças inflamatórias imunomediadas.

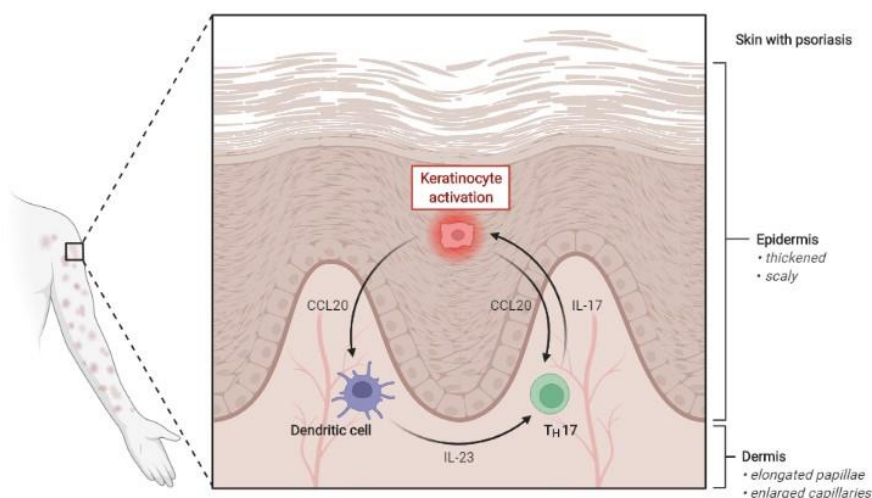


As células dendríticas (CDs) são estimuladas por algum fator, como estresse ambiental ou infecção, apresentam o antígeno que leva à diferenciação das células T auxiliares CD4+ e liberam IL-23. A IL-23 estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 β e IL-17 de (a) células Th17 e IL-6 de (b) macrófagos e CDs. (c) IL-17 interage com o complexo IL-17RA/RC em células portadoras de receptores. Essas células ainda produzem mediadores inflamatórios que regulam a funcionalidade das DCs e criam um ciclo de feedback autossustentável via IL-23 (d).

Fonte: Adaptado de (BUNTE; BEIKLER, 2019).

A gravidade da doença se correlaciona com o número de células T produtoras de IL-17 em lesões psoriásica e sua capacidade de aumentar a proliferação de queratinócitos e a produção de IL-17. Níveis aumentados de TNF, IL-1 β e IL-22 aumentam os efeitos inflamatórios de IL-17 ao aumentar a expressão de receptores de TNF, sugerindo uma interação sinérgica entre essas citocinas na patogênese da PSO (GRINE *et al.*, 2015) (Fig.2). De forma interessante, foi sugerido que a IL-17 (em alta concentração nos psoriásicos) cria uma mudança ecológica favorável para um ambiente bacteriano altamente patológico, agravando assim a inflamação periodontal como um círculo vicioso (GRAVES; CORRÊA; SILVA, 2019).

Figura 2. Eixo IL-17/IL-23 na psoríase.



Fonte: Smart – Servier Medical Art

Adicionalmente, tem sido sugerido que bactérias podem ter um importante papel na imunopatogênese da doença psoriásica (FRY *et al.*, 2015; KAPOOR *et al.*, 2022). O papel de uma microbiota cutânea disbiótica ainda é discutido de forma controversa na patogênese da PSO. Embora o campo do microbioma psoriásico seja relativamente novo, primeiros estudos revelam diferenças interessantes na composição do microbioma. Observou-se uma diminuição significativa na diversidade do microbioma da pele e disbiose cutânea significativa entre pacientes com PSO. Esse quadro disbiótico pode estar associada ao desenvolvimento de comorbidades psoriásicas e ainda podem servir como novos alvos terapêuticos. (YAN *et al.*, 2017)

2.3 Artrite Psoriática: aspectos de interesse

A artrite psoriásica (APs) é uma doença musculoesquelética inflamatória crônica que tem sido definida como uma artrite inflamatória, geralmente soronegativa para fator reumatóide, associada à PSO. A artrite inflamatória ocorre em 2-3% da população geral, mas entre os pacientes com PSO a prevalência varia de 6% a 42%, com envolvimento da pele, unhas, enteses, ossos, tendões, ligamentos, membrana sinovial e articulações. Essa condição afeta na mesma medida homens e mulheres, mas uma variabilidade geográfica

consistente foi encontrada tanto para prevalência quanto para incidência de APs (GLADMAN *et al.*, 2005; SCOTTI *et al.*, 2018; SHAH *et al.*, 2017).

Uma recente revisão sistemática e metanálise forneceu uma estimativa global das taxas de prevalência e incidência de APs. No geral, as taxas de prevalência e incidência combinadas foram, respectivamente, 133 a cada 100.000 indivíduos (IC 95%, 107 a 164 a cada 100.000 indivíduos) e 83 a cada 100.000 pessoas-ano (IC 95%, 41 a 167 a cada 100.000 pessoas-ano) (SCOTTI *et al.*, 2018).

Evidências crescentes apoiam a associação entre artrite psoriática e múltiplas comorbidades, incluindo obesidade, síndrome metabólica, doença cardiovascular, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (SHAH *et al.*, 2017).

Embora a incidência de APs entre a população psoriática em um estudo tenha permanecido constante em qualquer ano após o diagnóstico de PSO, a prevalência de AP aumentou ao longo dos 30 anos da análise – chegando a 20,5% após 30 anos. O desenvolvimento de APs parece ocorrer a uma taxa constante durante cada ano após o diagnóstico de PSO, resultando em um aumento constante na prevalência de APs. Quanto mais tempo um paciente tem PSO, maior a probabilidade de ele também ter APs. (CHRISTOPHERS *et al.*, 2010).

É de se supor que tanto APs quanto a PE são doenças inflamatórias imunomediadas e parecem compartilhar fisiopatologia semelhante que inclui um acúmulo de citocinas pró-inflamatórias em várias partes do corpo, como a pele, articulações e tecidos periodontais. Além disso, a APs tem sido fortemente ligada a várias comorbidades como doença cardíaca coronariana, síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e osteoporose (CHRISTOPHERS *et al.*, 2010; SHAH *et al.*, 2017; ZABOTTI *et al.*, 2021). Da mesma forma, a PE também tem sido associada a comorbidades como diabetes, aterosclerose e acidente vascular cerebral, o que sugere ainda caminhos comuns na patogênese da APs e PE. (SHAIKH *et al.*, 2018; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2015).

Outro estudo investigou a presença de DNAs bacterianos orais no soro e líquido sinovial (LS) de pacientes com artrite reumatóide (AR) ativa e APs, demonstrando concentrações mais altas de DNAs bacterianos foram

encontradas em RA e APs em comparação com os controles. O número médio com desvio padrão (DP) de espécies bacterianas orais nos soros foram 6,2 (3,2) no grupo AR ($p = 0,004$) e 5,4 (2,7) no grupo APs ($p = 0,009$) em comparação com 2,1 (1,7) nos controles. As espécies associadas à PE *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella nigrescens* foram detectadas exclusivamente em AR e APs. O número médio (+/- DP) de espécies bacterianas orais no LS foi de 14,0 (6,8) no AR ($p = 0,001$) e 19,4 (7,1) no grupo APs ($p < 0,001$) comparado a 4,0 (1,7) nos controles. *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Prevotella intermedia* foram identificados exclusivamente em líquido sinovial de AR e APs. Maiores médias de DNAs foram encontradas no líquido sinovial de AR quando comparado ao soro AR ($p < 0,001$), e no LS de indivíduos com APs quando comparado ao soro APs ($p < 0,001$). Esses achados indicam que a inflamação sinovial na AR e APs pode favorecer o aprisionamento de DNAs bacterianos orais, sugerindo um efeito perpetuador de patógenos orais na doença articular (MOEN *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, diversos estudos têm se concentrado na relação entre PE e APs e têm sugerido associação positiva entre as duas doenças (DALMÁDY *et al.*, 2020; EGEBERG *et al.*, 2017a; MISHRA *et al.*, 2021; SU *et al.*, 2017). (MISHRA *et al.*, 2021) num estudo caso-controle retrospectivo demonstraram que as chances de ter PE (OR: 1,7971, $p = 0,03$), especialmente PE estágio III (OR: 3,3177, $p = 0,001$) encontrou-se aumentada em pacientes com APs. A frequência de PE e os valores médios de sangramento a sondagem, índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínicos foram significativamente maiores em pacientes com APs do que em controles sistemicamente saudáveis. O número de pacientes com PE estágio III foi significativamente maior no grupo PsA.

Apesar dos estudos, a relação entre PE e APs possui lacunas e os caminhos fisiopatológicos dessa associação não são completamente elucidados. Ainda, novos estudos com metodologias mais precisas e amostras mais robustas são necessárias.

2.4 Periodontite e Psoríase: aspectos de interesse

Nos últimos anos, a associação entre PE e doenças inflamatórias imunomediadas tem sido cada vez mais reconhecida. Hipotetiza-se que a colonização bacteriana na cavidade bucal pode desencadear uma resposta imune exagerada em um hospedeiro suscetível, levando a um processo inflamatório exacerbado associado a distúrbios autoimunes (LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013). Essa associação tem sido mais extensamente estudada na artrite reumatoide (AR), em que a chance de ter AR entre aqueles com PE é de 2 a 8 vezes maiores do que naqueles sem PE (DE PABLO *et al.*, 2009a; MERCADO *et al.*, 2001).

Evidências de um recente estudo (SU *et al.*, 2017) apontam que indivíduos com PE podem ter um risco maior de PSO; no entanto, os dados sobre essa associação ainda são limitados e escassos. Uma possível associação entre PE e APs tem sido investigada. É sugerido que *P. gingivalis*, um periodontopatógeno anaeróbico, gram-negativo representa o principal elo entre AR e PE devido à sua capacidade única de produzir peptidil arginina deiminase, enzima que promove a citrulinização pós-tradução de peptídeos. A quantidade excessiva de peptídeos citrulinados pode induzir a produção de anticorpo anti-peptídeo citrulinado (ACPA), que é um auto-anticorpo essencial na patogênese da sinovite na AR (BRIGHT *et al.*, 2015; MIKULS *et al.*, 2014). Apesar disso, é improvável que a citrulinização excessiva de peptídeos também seja responsável pelo risco aumentado da PSO, uma vez que o ACPA não tem papel na sua patogênese (BRIGHT *et al.*, 2015; MIKULS *et al.*, 2014).

Embora o mecanismo biológico que explica o aumento do risco de PSO entre os indivíduos com PE seja desconhecido, algumas hipóteses vem sendo propostas, principalmente envolvendo a exacerbação da resposta imune e aumento dos níveis de mediadores inflamatórios. Teoriza-se que respostas imunes exageradas à microbiota presente na superfície epitelial são observadas em ambas as condições, sugerindo uma predisposição genética compartilhada que afeta as células dendríticas e a expressão de TLR (CORRÊA *et al.*, 2017; EBERSOLE, 2003; SABAT *et al.*, 2007; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2015). Além da patogênese compartilhada das doenças, há o envolvimento da ativação de células Th-17 e o aumento da expressão de interleucina-17, um dos principais agentes na patogênese da PSO e artrite psoriática, induzida pelas bactérias envolvidas na infecção periodontal (EBERSOLE, 2003; SABAT *et al.*, 2007).

Dessa forma, o sistema imune inato, fator importante na patogênese da PSO e da doença periodontal, pode afetar componentes inflamatórios, como células dendríticas e expressão de TLR predispondo tanto a PSO como a PE (PREUS *et al.*, 2010).

Neste sentido, estas duas patologias imunomediadas apresentam alguns caminhos etiopatogênicos similares e fatores de risco em comum. Alguns estudos clínicos sugerem que indivíduos com PSO têm maiores médias de perda óssea alveolar, maior gravidade de PE e maior perda dental (FADEL *et al.*, 2013; PREUS *et al.*, 2010; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2015; SU *et al.*, 2017).

Em 1992 foi publicado o primeiro relato de caso no qual a exacerbação da PSO foi acompanhada por alterações epiteliais gengivais e periodontais (YAMADA; AMAR; PETRUNGARO, 1992). Já, o primeiro estudo caso controle que investigou a inter-relação entre doença periodontal e PSO foi publicado 18 anos após por Preus e colaboradores, em 2010. Este foi o primeiro estudo a levantar a possibilidade de associação entre as duas condições e relatou que indivíduos com PSO tinham nível ósseo radiográfico significativamente menor ($p < 0,001$) e um número significativamente maior de dentes ausentes ($p < 0,001$) quando comparados aos seus controles pareados por idade e sexo (51% *versus* 26%, $p < 0,001$). No entanto, os autores não ajustaram a análise dos dados para outros fatores de confusão, como o consumo de álcool e o tabagismo. Posteriormente, outros estudos (KELLER; LIN, 2012; LAZARIDOU *et al.*, 2013) corroboraram os achados do estudo de Preus *et al.*, 2010.

Um estudo coorte acompanhou indivíduos com PE por 5 anos e avaliou quais indivíduos foram diagnosticados com PSO, verificando um risco aumentado de PSO entre indivíduos com PE e uma incidência de PSO em indivíduos com PE de 1,88 (IC 95%: 1,77-1,99). O tratamento para PE diminuiu, mas não anulou, o risco de PSO subsequente (KELLER; LIN, 2012).

Fadel *et al.*, (2013), em um estudo caso-controle, demonstraram que indivíduos com PSO de leve à moderada apresentavam menores níveis de osso alveolar radiográfico e menor número de dentes quando comparados aos não-psoriásicos. Após controle de gênero, os níveis radiográficos perderam significância estatística. Curiosamente, as diferenças só foram observadas entre os homens, indicando o sexo masculino como um possível indicador de risco

para a PE, ou que o poder do estudo não tenha sido forte o suficiente para indicar uma possível associação.

Nakib *et al.*, (2013) a partir de um estudo coorte demonstraram a perda óssea alveolar autorrelatada como um fator de risco para PSO. Um aumento do risco multivariado de PSO foi observado para aqueles com perda óssea alveolar leve (RR = 1,35, IC 95%: 1,03-1,75) e perda óssea alveolar moderada a grave (RR = 1,49, IC 95%: 1,08-2,05), em comparação com aqueles sem perda óssea periodontal. Estes resultados foram observados após ajuste para idade, tabagismo, índice de massa corporal, consumo de álcool, atividade física e perda dentária. Dessa forma, os autores relataram que uma história de perda óssea alveolar pode aumentar o risco de PSO subsequente. É interessante reforçar que este estudo possui uma grande limitação, uma vez que ele é baseado em medidas autorrelatadas sem metodologia uniforme.

Para avaliar a possível associação de PE e PSO, indivíduos com e sem PSO foram pareados por idade e sexo (LAZARIDOU *et al.*, 2013). A análise univariada relatou relações significativas entre PSO e PE (OR = 3,329, IC 95%: 1,513-7,324, $p=0,003$) e entre a PSO e a síndrome metabólica (OR = 2,293, IC 95%: 1,250-4,207, $p=0,007$). No modelo de regressão multivariado, observou-se uma correlação significativa entre PSO e PE quando controlada pela presença de síndrome metabólica (OR: 2,486; IC95%: 1,002-5,842; $p=0,049$). Assim, os autores concluíram que a PE pode estar associada à PSO, mas que estudos adicionais eram necessários.

Um recente estudo caso-controle (ANTAL *et al.*, 2014) avaliou prevalência e a gravidade da PE em um grupo de pacientes com PSO fumantes e não fumantes, e um grupo de controles livres de PSO, fumantes e não fumantes, buscando avaliar se PE ocorre mais frequentemente e de forma mais grave em pacientes com PSO e tabagistas, do que em pacientes com PSO não fumantes. Foi demonstrado que pacientes com PSO fumantes estão em um risco aproximadamente seis vezes maior de desenvolver PE, em comparação com os pacientes com PSO que não fumam. A PSO, por si só, aumenta a probabilidade de PE para 4,37 (em comparação com controles não fumantes), enquanto o tabagismo parece aumentar para 24,27. Em outras palavras, o risco de PE na PSO é aproximadamente seis vezes maior em fumantes do que em não fumantes.

Seria razoável inferir que esse aumento no risco é meramente o resultado da adição dos fatores de risco individuais. Para testar essa possibilidade, as taxas de razão de chance foram combinadas e o fator de sinergia foi calculado. Somente para PSO (4,37) e somente para tabagismo (1,25), a probabilidade combinada de PE é de 6,60, muito abaixo da observada (24,27). A partir disso, conferiu-se que o observado em pacientes fumantes não é simplesmente a probabilidade de PSO e o consumo de tabaco, pois o valor do fator sinérgico (de 1,25) para as chances de PSO e tabagismo indica que fumar age como um fator permissivo (ANTAL *et al.*, 2014).

O primeiro estudo com foco no perfil de citocinas inflamatórias na saliva de pacientes com PSO foi relatado em 2015, e parece mostrar que a PSO e a doença periodontal compartilham o mesmo processo inflamatório subjacente (GANZETTI *et al.*, 2015). Este demonstrou que a expressão salivar de TNF- α , TGF - β 1, IL - 1 β e MCP - 1 (proteína quimiotática de monócitos 1) é estatisticamente maior na saliva de indivíduos com PSO do que em controles saudáveis, com uma correlação positiva entre TGF - β 1, expressão de IL - 1 β e MCP - 1 e gravidade da gengivite/PE. Na PE, a IL - 1 β pode ser responsável pela destruição tecidual, aumentando os níveis de metaloproteinases. Assim, a maior concentração de IL - 1 β nos psoriásicos poderia explicar por que tais indivíduos têm menos dentes remanescentes, menos sítios com profundidade de sondagem ≤ 4 mm e menor nível de osso alveolar radiográfico do que indivíduos sem PSO, acordando com estudos anteriores (FADEL *et al.*, 2013).

Adicionalmente, os níveis séricos de TGF - β 1 e MCP - 1 estão aumentados em psoriásicos. A MCP - 1 é responsável pela iniciação, regulação e mobilização de monócitos nos locais ativos da inflamação periodontal grave, e pode ser um indicador confiável da gravidade da destruição periodontal (SAWADA *et al.*, 2013). Os autores relataram ainda que os resultados mostram que esses biomarcadores também estão aumentados na saliva de indivíduos psoriásicos (GANZETTI *et al.*, 2015). Assim, eles poderiam ser considerados marcadores inflamatórios específicos para avaliar a gravidade da doença oral em indivíduos com PSO, e eles poderiam fortalecer a associação recíproca entre a pele e a mucosa oral no curso da PSO.

Embora estudos futuros observando a real prevalência da doença periodontal em indivíduos com PSO sejam necessários, o estudo parece indicar

que esses pacientes podem apresentar um aumento na prevalência de gengivite ou PE (GANZETTI *et al.*, 2015). Um exame cuidadoso da cavidade oral em pacientes com PSO poderia reduzir a subestimação do seu envolvimento oral, favorecendo a identificação precoce e o tratamento de doenças bucais.

Uma recente revisão sistemática e meta-análise com objetivo de avaliar a possível associação entre PE e PSO, avaliou 5 estudos observacionais (2 coortes e 3 casos-controles). Os autores relataram que indivíduos com PE apresentaram um risco significativamente aumentado de PSO (1,55 95% IC: 1,35– 1,77). Sendo este estudo o primeiro a resumir todas as evidências disponíveis sobre a associação entre o risco de desenvolver PSO em pacientes com PE (UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017).

O estudo caso-controle de Sarac *et al.*, (2017) teve como objetivo determinar o papel das doenças periodontais na PSO, utilizando o sistema de Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento, e avaliou também o uso de fio dental e a frequência da escovação. Em termos de (1) escore dentário: determinou-se que os escores dentários de indivíduos psoriásicos eram significativamente maiores que os dos grupos controle ($p=0,01$); (2) o hábito de escovar os dentes em indivíduos psoriásicos era menor do que nos controles e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,01$); e em relação a (3) maus hábitos de higiene bucal, houve diferença significativa ($p=0,001$). Adicionalmente, a maioria dos indivíduos psoriásicos do estudo (60,5%) apresentava maus hábitos de higiene bucal (SARAC *et al.*, 2017). Corroborando os achados deste estudo, um subsequente estudo também reportou associação de (1) pior índice periodontal comunitário, (2) pior saúde bucal e (3) sangramento à sondagem nos indivíduos com PSO (WOESTE *et al.*, 2019).

Ainda, em um recente estudo coorte retrospectivo investigou-se a associação entre PSO e peridontite. Foram avaliados dados de 54210 indivíduos com psoríase moderada, 6988 com psoríase severa e 6428 com artrite psoriática. As taxas de incidência de PE por 10.000 pessoas-ano foram de 3,07 (IC 95%: 3,03-3,12) para a população de referência; 5,89 (IC 95%: 1,07-6,84) para psoríase leve; 8,27 (IC 95%: 5,50-12,45) para PSO grave; e 11,12 (IC 95%: 7,87–15,73) para a artrite psoriática. As taxas de incidência de PE ajustadas foram de 1,66; (IC 95%: 1,43-1,94) para PSO leve; 2,24; (IC 95%: 1,46-4,44) para PSO grave; e 3,48 (IC 95%: 2,46-4,92) para artrite psoriática. Os autores concluíram

que encontraram um risco aumentado associado à PSO de PE, que foi mais alta em pacientes com PSO grave e artrite psoriática (EGEBERG *et al.*, 2017a).

Em um outro estudo caso-controle recente, avaliou-se a potencial associação entre PSO e PE, bem como a influência de variáveis de risco nessa associação. Foram incluídos 756 indivíduos (397 com PSO e 359 controles), e realizados exame periodontal de boca completa, registrando, portanto, o índice de placa, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem. Além disso, foi registrada a gravidade da PSO de acordo com diagnóstico dermatológico. A influência das variáveis de risco foi testada por análise univariada e por regressão logística multivariada. Uma alta prevalência de PE foi observada entre os casos (46,1%) quando comparados aos controles (33,1%). Indivíduos com PSO apresentaram chance 1,72 maior de apresentar PE do que controles (OR = 1,72; IC95%: 1,28-2,32; $p < 0,001$). A prevalência de PE aumentou significativamente de acordo com a gravidade da PSO [forma leve (44,4%); moderada (46,3%) e avançada (47,1%)] quando comparada ao grupo controle (33,1%). O modelo logístico multivariado final mostrou que o número de dentes (OR = 1,08; IC95%: 1,01-1,14; $p = 0,018$), tabagismo (OR = 1,91; IC95%: 1,19-3,07; $p = 0,008$) e índice de massa corporal (OR = 1,13; IC95%: 1,11-1,16; $p < 0,001$) permaneceram significativamente associado à ocorrência de PE (MENDES *et al.*, 2019b).

Assim, esses resultados ampliam ainda mais as comorbidades observadas em indivíduos com PE. Apesar desta forte racionalidade, relativamente poucos estudos desta associação ainda são reportados na literatura e com utilização de pequenas amostras (FADEL *et al.*, 2013; PREUS *et al.*, 2010; SHARMA; RAMAN; PRADEEP, 2015; SU *et al.*, 2017). Além disso, não existem estudos prospectivos prévios que avaliaram a associação entre doença periodontal e PSO.

Entretanto, muitas questões permanecem desconhecidas no estudo de doenças periodontais e PSO, incluindo o papel dos genes de suscetibilidade, a caracterização fenotípica dos indivíduos com PSO, a influência dos fatores de risco em comum e a influência da qualidade e estilo de vida dos indivíduos na expressão das doenças (CANNIZZARO *et al.*, 2018; DALMÁDY *et al.*, 2020; QIAO *et al.*, 2019; UCAN YARKAC; OGRUM; GOKTURK, 2020; WOESTE *et al.*, 2019).

Vários estudos observacionais (QUADRO 1) relataram uma associação positiva entre PE e PSO, que foram sintetizados por duas recentes revisões sistemáticas e meta-análises (UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017; ZHANG *et al.*, 2022). Em sua análise, eles mostraram que os pacientes com PE foram associados a um maior risco de PSO com ORs agrupadas variando de 1,55 (IC 95%, 1,35–177) a 2,87 (IC 95%, 1,75– 4.69).

Quadro 1. Trabalhos da associação entre periodontite e psoríase

Autores	Tipo de estudo	Resultados
YAMADA; AMAR; PETRUNGARO, 1992	Relato de caso	Exacerbação cutânea acompanhada por alterações epiteliais gengivais e periodontais
PREUS <i>et al.</i> , 2010	Caso-controle	Psoriásicos tinham nível ósseo radiográfico menor, ($p < 0,001$) e um número significativamente maior de dentes ausentes ($p < 0,001$) quando comparados aos seus controles pareados por idade e sexo (51% vs 26%, $p < 0,001$).
KELLER; LIN, 2012	Coorte – 5 anos acompanhamento	Risco aumentado de PSO entre indivíduos com PE e maior incidência de PE em psoriásicos (RR 1,88 IC 95% 1,77-1,99)
LAZARIDOU <i>et al.</i> , 2013	Caso-controle	Associação entre PE e PSO (OR = 3,329, IC 95%:1,513-7,324, $p=0,003$) e entre PSO e s síndrome metabólica (OR = 2,293, IC 95%:1,250-4,207, $p=0,007$).
FADEL <i>et al.</i> , 2013	Caso-controle	Psoríase leve e moderada com menores níveis de osso alveolar radiográfico e menor número de dentes, quando comparados aos não psoriásicos
NAKIB <i>et al.</i> , 2013	Coorte	Risco aumentado de PSO para aqueles com perda óssea alveolar leve (RR = 1,35, IC 95%: 1,03-1,75) e perda óssea alveolar moderada a grave (RR = 1,49, IC 95%: 1,08-2,05), em comparação com aqueles sem perda óssea periodontal.
ANTAL <i>et al.</i> , 2014	Caso-controle	Chance 6 vezes maior de PE severa em psoriásicos fumantes comparado aos não fumantes.
GANZETTI <i>et al.</i> , 2015	Experimental laboratorial	Expressão salivar de TNF- α , TGF - β 1, IL - 1 β e MCP - 1 maior na saliva de indivíduos com PSO do que em controles saudáveis, com uma correlação positiva entre TGF - β 1, expressão de IL - 1 β e MCP - 1 e gravidade da gengivite/PE

SARAC <i>et al.</i> , 2017	Caso-controle	Indivíduos com PSO possuíam piores escores dentários e hábito de escovar os dentes que os controles ($p=0,01$). A maioria dos psoriásicos (60,5%) possuíam maus hábitos de higiene oral ($p=0,001$).
UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017	Revisão sistemática	Indivíduos com PE apresentaram um risco significativamente aumentado de PSO (1,55 95% IC: 1.35– 1.77).
EGEBERG <i>et al.</i> , 2017	Coorte retrospectivo	Risco aumentado de PE associado à PSO, sendo mais alta de acordo com a gravidade da PSO. Taxas de incidência de PE ajustadas foram de 1,66; (IC 95%: 1,43-1,94) para PSO leve; 2,24; (IC 95%: 1,46-4,44) para PSO grave; e 3,48 (IC 95%: 2,46-4,92) para artrite psoriática.
WOESTE <i>et al.</i> , 2019	Caso-controle	Pior índice periodontal comunitário, pior saúde bucal e maior sangramento à sondagem nos indivíduos com PSO.
MENDES <i>et al.</i> , 2019	Caso-controle	Alta prevalência de PE entre os psoriásicos (46,1%), quando comparados aos controles (33,1%). Indivíduos com PSO apresentaram 1,72 maior chance de apresentar PE do que controles (OR = 1,72; IC95%: 1,28-2,32; $p<0,001$). Aumento da prevalência de PE de acordo com a gravidade da PSO: Forma leve (44,4%); moderada (46,3%) e avançada (47,1%) quando comparada ao grupo controle (33,1%). O modelo logístico multivariado final mostrou que o número de dentes (OR = 1,08; IC95%: 1,01-1,14; $p= 0,018$), tabagismo (OR = 1,91; IC95%: 1,19-3,07; $p= 0,008$) e índice de massa corporal (OR = 1,13; IC95%: 1,11-1,16; $p<0,001$) permaneceram significativamente associado à ocorrência de PE.
Barros <i>et al.</i> , 2020	Caso-controle	Indivíduos com PSO tinham significativamente mais locais com NIC ≥ 3 mm ($p < 0,03$) e NIC ≥ 5 mm ($p < 0,0001$), menos locais com placa ($p < 0,0001$), menos dentes ($p < 0,0001$) e um alto índice CPOD ($p < 0,02$) em comparação com os controles. A PE grave foi significativamente mais frequente (87,1% × 58,1%) e foi um indicador de risco para PSO após ajuste para sexo, idade, raça e tabagismo (OR: 3,7, IC 95%: 1,5-9,0, $p < 0,003$).

Baurecht <i>et al.</i> , 2022	Randomização Mendeliana (RM)	As análises de RM não sugeriram qualquer efeito da PE na PSO. Da mesma forma, não houve evidência para apoiar um efeito da PSO na PE.
Dalmády <i>et al.</i> , 2020	Artigo de revisão	A PE através do efeito imunomodulador da microbiota oral, pode desempenhar um papel direto e indireto no desenvolvimento ou exacerbação da PSO e pode influenciar a eficácia da terapia antipsoriática. Essas novas descobertas indicam a necessidade de maior conscientização, reconhecimento precoce e foco na prevenção da PE para pacientes com PSO.
Wu <i>et al.</i> , 2022	Transversal	O Índice de Gravidade da Área de Psoríase (PASI) basal foi significativamente associado ao Índice de Placa. O PASI no acompanhamento foi positivamente correlacionado com CAL ≥ 4 mm (%) e níveis de IL-1 β na saliva. Pacientes com PSO que faziam uso de anti-inflamatórios não esteroides ou esteroides tópicos apresentaram índice gengival significativamente menor, PS ≥ 4 mm (%) e níveis de IL-1 β e TNF- α na saliva. Além disso, histórico de tabagismo foi associada a maior PS ≥ 4 mm (%).
Majchrzycka <i>et al.</i> , 2022	Caso-controle	Todos os índices dentários que refletem higiene bucal e saúde periodontal foram significativamente melhores em controles saudáveis do que naqueles com PSO. Análises posteriores revelaram uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de PCR, citocinas (IL-1, IL-17) e índices dentários em pacientes com PSO. Indivíduos PSO visitavam o dentista com menos frequência do que os controles.
Han <i>et al.</i> , 2022	Coorte retrospectivo	Na análise multivariada, em comparação com o grupo sem PE, os pacientes com PE tiveram um risco significativamente maior de desenvolver PSO (RR 1,116, IC 95% 1,101-1,13). Não fumantes com PE tiveram um aumento de 11% no risco de PSO e fumantes com PE tiveram um aumento de 26,5% no risco de PSO em comparação com não fumantes sem PE.

Zhang <i>et al.</i> , 2022	Revisão sistemática e meta-análise	A estimativa de efeito agrupado para nove estudos mostrou que os pacientes com PE se associaram a um maior risco de PSO com um OR agrupado de 2,87 (95% CI, 1,75–4,69)
FREITAS <i>et al.</i> , 2024	Revisão sistemática e meta-análise	A meta-análise geral demonstrou que indivíduos com periodontite têm 61% mais chances de ter psoríase em comparação com indivíduos com saúde periodontal (OR = 1,61; IC 95% = 1,23 a 2,11, Heterogeneidade: I ² = 0%, p = 0,0005)

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

2.5 Periodontite e Artrite Psoriática: aspectos de interesse

Na literatura, a PE é descrita como uma fonte potencial de inflamação sistêmica de baixo grau, e tem também sido associada a níveis aumentados de estresse oxidativo sistêmico (D'AIUTO *et al.*, 2010). O aumento do estresse oxidativo geralmente descreve uma condição na qual as defesas antioxidantes celulares são inadequadas para inativar completamente as espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas devido à (1) produção excessiva de ROS; (2) perda de defesas antioxidantes ou ambas. A geração excessiva de ROS pode resultar em ataque e dano à maioria dos componentes intracelulares e extracelulares em um organismo vivo. Além disso, as ROS podem induzir e/ou regular diretamente a morte celular apoptótica e necrótica. Esse quadro também acontece na PE, no qual os danos aos tecidos periodontais podem ser mediados por ROS resultantes da atividade fisiológica de PMN durante a fagocitose de periodontopatógenos (ÇANAKÇI; ÇIÇEK; ÇANAKÇI, 2005).

O envolvimento do aumento do estresse oxidativo foi proposto na destruição de várias doenças inflamatórias, como a PE, a PSO e APs e é sugerido como potencialmente o ponto de encontro para doenças sistêmicas e PE (HALLIWELL, 1995; SEVERIN *et al.*, 1999; ÇANAKÇI; ÇIÇEK; ÇANAKÇI, 2005).

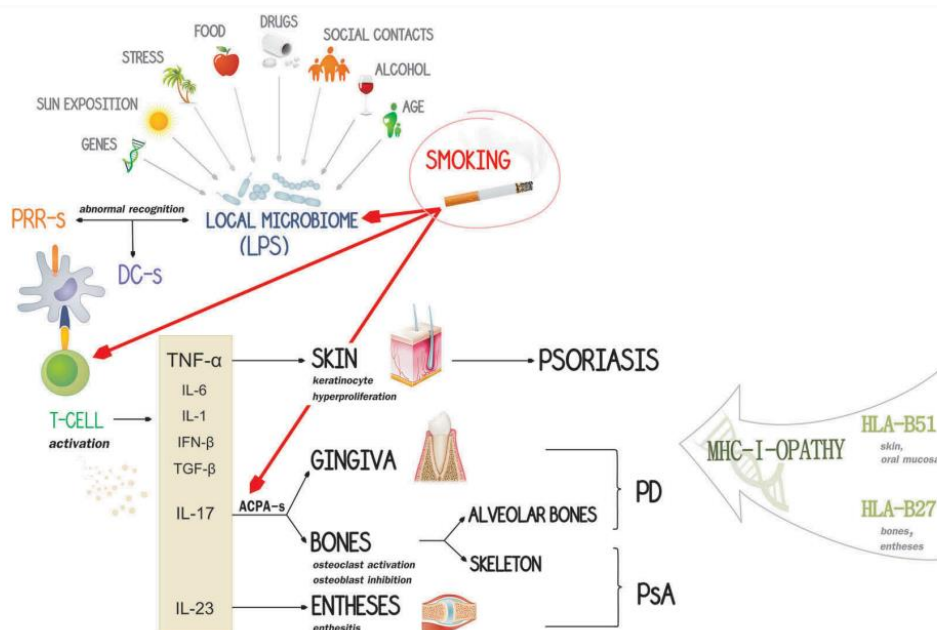
Assim, um estudo investigou o impacto da inflamação periodontal no estresse oxidativo em pacientes com PSO e APs. Um total de 120 participantes

foram divididos em seis grupos de 20 cada: PSO com PE (PSO-PE), PSO-periodontalmente saudável (PSO-), APs com PE (APs-PE), APs-periodontalmente saudável (APs-), sistemicamente saudável com PE e sistemicamente e periodontalmente saudável (C). Dados demográficos, periodontais, e parâmetros oxidativos séricos foram avaliados. Os valores do índice de estresse oxidativo dos grupos PSO-, PSO-PE, APs- e APS- foram aproximadamente duas vezes maior que os grupos C e PE, não houve diferenças entre nenhum dos grupos PSO (PSO- e PSO-PE) e APs (APs- e APS-PE). Os níveis totais de status antioxidante do grupo C foram 27% maiores em comparação com os grupos PSO- e PSA-PE ($P < 0,05$). Os níveis totais de estado oxidante de ambos os grupos APS- e APs-PE foram aproximadamente duas vezes maiores que os grupos C ($P < 0,05$) e PE ($P < 0,05$, $P < 0,001$, respectivamente). Dessa forma, apesar da plausibilidade reportada na literatura, este estudo concluiu que a contribuição da PE nos níveis oxidativos sistêmicos em pacientes com PSO e APs ou indivíduos sistemicamente saudáveis parece limitada. PSP e APs não mostraram nenhum efeito prejudicial adicional sobre parâmetros clínicos em pacientes com PE (SEZER *et al.*, 2016).

Porém, estudos coorte e transversais apontam uma associação entre PE e doença psoriásica. Como relatado anteriormente um estudo coorte retrospectivo, de base nacional, reportou um risco aumentado de PE associado à PSO, sendo mais alta de acordo com a gravidade da PSO. As taxas de incidência de PE ajustadas foram de 1,66; (IC 95%: 1,43-1,94) para PSO leve; 2,24; (IC 95%: 1,46-4,44) para PSO grave; e 3,48 (IC 95%: 2,46-4,92) para artrite psoriática (EGEBERG *et al.*, 2017b).

Dálmady *et al.*, 2020 também traz em seu artigo de revisão a hipótese de a PE exercer um papel direto e indireto no desenvolvimento ou exacerbação da psoríase (FIGURA 3) e que este poderia influenciar a eficácia da terapia antipsoriática, incluindo a artrite psoriática. Sugere ainda que as emergentes descobertas indicam a necessidade de maior conscientização, reconhecimento e foco na prevenção da PE para pacientes com doença psoriásica.

Figura 3. Fatores envolvidos na periodontite, psoríase e artrite psoriásica.



Genética, sistema imunológico e microbiota constituem o biosistema humano que é influenciado por diversos fatores ambientais. Os fatores ambientais alteram a diversidade do microbioma local e induzem a disbiose. Os patógenos associados, como os lipopolissacarídeos (LPS) derivados do microbioma local, ligam-se aos receptores de reconhecimento de padrão das células dendríticas (DCs). Disbiose ou o reconhecimento anormal da ativação de células T por LPS e produção de citocinas [ex: fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), IL-6, IL-1, IL-17 e IL-23, interferon-beta (IFN-β), transformando o fator de crescimento-beta (TGF-β)]. Por mecanismo imunológico essas interleucinas e citocinas, provavelmente através da ativação de anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA) levam a inflamação cutânea, articular e gengival, além de reabsorção óssea alveolar e esquelética. A diversidade da microbiota, a resposta das células T e a produção de ACPA também são diretamente influenciadas pelo tabagismo. A resposta imune e certos fatores ambientais também definem a manifestação clínica. A predisposição genética também tem um papel importante na doença. Carregar certos alelos autoimunes, como o antígeno leucocitário humano (HLA) B51 ou HLA B27, pode influenciar a avaliação da pele, periodontia ou artrite. No entanto, neste sistema multifatorial, essas comorbidades compartilham caminhos comuns, e sugere-se uma visão multi-sistêmica, em vez de um link comum exato.

Fonte: Adaptado de Dalmady, 2020.

Outro estudo retrospectivo de base populacional nacional (China), utilizando o banco de dados de pesquisa de seguro de saúde, avaliou o risco de PE por exposição à doença psoriásica. Um total de 3.487 pacientes com doença psoriásica e 13.948 controles foram identificados. A taxa de incidência de PE foi maior em pacientes com APs. A taxa de risco ajustada (TRa) para PE moderada/grave foi de 0,85 (IC95%; [0,65-1,11]) no grupo PSO e 1,66 (IC 95% [0,99-2,78]) no grupo APs. A TRa de APs aumentou ao longo do tempo, de 0,65 (0-11 meses a partir da data do índice) para 1,34 (≥12 meses a partir da data do índice) para PE no geral, e de 1,09 para 1,79 no grupo de PE moderada/grave,

respectivamente. Portanto, observou-se maior risco de PE, principalmente a associação entre APs e PE moderada/grave (SU *et al.*, 2017).

Este recente estudo caso-controle avaliou a possível associação entre APs e PE. 110 pacientes com APs e 110 pacientes sistemicamente saudáveis foram pareados por idade e sexo. Parâmetros periodontais como IP, PS, NIC, SS, índice gengival modificado (IGm) foram registrados. Observou-se que PE e os valores médios de SS, IGm, PS, NIC foram significativamente maiores em pacientes com APs do que nos controles. O número de pacientes com PE estágio III foi significativamente maior no grupo APs (MISHRA *et al.*, 2021).

Ainda, esse recente estudo caso-controle avaliou 100 indivíduos com PSO ou APs e 100 controles para avaliar a associação entre PE e a doença psoriásica. Indivíduos do grupo caso foram diagnosticados por índices PASI ou CASPAR e o status periodontal e dentário por meio do método de avaliação de saúde bucal da OMS. Estatisticamente, o índice periodontal comunitário foi convertido em uma variável dicotômica com base na PS (ausência de condição e PS ≥ 4 mm). A NIC também foi convertida em uma variável dicotômica (NIC < 3 mm e NIC ≥ 4 mm). A PSO e APs foram independentes e significativamente associadas PS ≥ 4 mm (POLINENI *et al.*, 2023).

Dessa forma, existe uma possível ligação entre PE e artrite psoriásica, conforme demonstrado pela literatura e os estudos emergentes. Os profissionais de saúde odontológica e médica devem estar atentos a essa relação, devendo realizar estratégias de tratamento adequadas envolvendo avaliação e cuidados para além da pele e articulações, avaliando também a condição periodontal de forma periódica.

2.6 Qualidade de vida e o instrumento OIDP

Décadas atrás, estudos que investigavam o impacto da PE e de outras doenças bucais eram caracterizados apenas pelo uso de parâmetros clínicos. Nenhum estudo havia incorporado indicadores sociais para avaliar o impacto das doenças bucais na QV dos indivíduos. Isso levou Cohen e Jago (1976) a proporem o uso de indicadores sócio-dentais em estudos, incorporando as consequências e os impactos funcionais, psicológicos e sociais das condições bucais para os indivíduos e, não apenas, os sinais e sintomas das doenças (AL-

HARTHI *et al.*, 2013). Como resultado, pesquisadores começaram a postular como a saúde bucal está relacionada com a QV, e esta mudança alterou o método de tratamento: além de tratar os sinais e sintomas, deu aos indivíduos uma voz, considerando suas experiências subjetivas e interpretações de suas condições bucais (GIFT; ATCHISON, 1995; AL-HARTHI *et al.*, 2013).

Doenças bucais como a PE e sintomas subjetivos na boca, tais como dor e mobilidade dental podem ter um efeito negativo no bem estar de um indivíduo e na sua QV. Estudos revelam uma associação significativa entre a saúde bucal e a sua relação com a QV, especialmente em pacientes com PE (CUNHA-CRUZ; HUJOEL; KRESSIN, 2007; NEEDLEMAN *et al.*, 2004).

Os indicadores de QV são, em sua maioria, sob a forma de questionários compostos por perguntas. Estas têm a função de medir por meio de respostas organizadas, seguindo a forma de escala numérica, o quanto as condições de saúde afetam aspectos da vida das pessoas, no seu meio psicológico, social, físico, entre outros (WALLANDER; SCHMITT; KOOT, 2001).

A avaliação deste impacto, realizada através instrumentos desenvolvidos nas últimas décadas, tem se mostrado eficaz em captar os relatos dos indivíduos e, principalmente, em determinar quais são as atividades mais afetadas pela PE e em quais delas o tratamento periodontal possui o maior efeito positivo ou negativo (NEEDLEMAN *et al.*, 2004). A avaliação subjetiva do impacto da saúde oral autorrelatada na QV – *Oral Health-related Quality of Life (OHRQOL)* - "reflete o conforto das pessoas ao comer, dormir e se engajar em interação social; sua auto-estima; e a sua satisfação em relação à sua saúde bucal " (DHHS, 2000). O OHRQOL é importante em função de suas implicações para as disparidades de saúde bucal relacionadas ao acesso para os cuidados com os dentes e a boca, uma vez que a parte socioeconômica e as disparidades raciais/étnicas, na saúde oral, constituem um grande problema social (PETERSEN *et al.*, 2005). Sua avaliação permite uma mudança dos critérios odontológicos tradicionais para uma avaliação e cuidados diferenciados. Assim, na definição de metas de tratamento adequadas e resultados, os profissionais se concentram em uma experiência social, emocional e o funcionamento físico da pessoa (CHRISTIE *et al.*, 1993).

O instrumento *Oral Impacts on Daily Performance (OIDP)* – Impactos Orais na Performance Diária, na tradução livre para a língua portuguesa – é

baseado na Classificação Internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O índice é composto por oito (8) questões que se referem ao desempenho funcional, psicológico e social, sendo: 1) desempenho funcional: a) comer e apreciar comida, b) higienizar os dentes, e c) falar e pronunciar palavras; 2) desempenho psicológico: a) sorrir, b) estabilidade emocional, e c) dormir e relaxar; e 3) desempenho social: a) trabalhar e b) contato com pessoas (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996).

As vantagens de se utilizar o OIDP são por sua eficácia em medir os impactos comportamentais no desempenho diário, mensurar o bem-estar do indivíduo, e ser um instrumento objetivo e de fácil aplicação. No OIDP, são questionados os problemas bucais e os sintomas percebidos pelos indivíduos como causadores de impacto, e dessa forma relacioná-lo à condição clínica, o que o torna mais consistente para ser utilizado na avaliação das necessidades de tratamento odontológico (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996).

Este instrumento foi avaliado em um estudo piloto em 501 indivíduos, entre 35 e 44 anos de idade, apresentando uma consistência interna de boa confiabilidade (alfa de Cronbach =0,65). O teste e re-teste apresentaram a estabilidade do índice, e foram realizados com 47 indivíduos com um intervalo de 3 semanas, alcançando coeficientes Kappa de 0,95 a 1,0. O OIDP possui boas propriedades psicométricas e uma base teórica consistente, que permite a avaliação dos impactos comportamentais nas performances diárias, ao invés de utilizar a avaliação do estado percebido das dimensões de impacto, como utilizado em muitos outros questionários (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996). Assim, o mesmo já foi traduzido e validado para outros idiomas e utilizado em diferentes culturas.

O OIDP demonstrou que os desempenhos físico, psicológico e social refletindo na QV e no bem estar de indivíduos, podem ser afetados por problemas de origem oral (MELAS; MARCENES; WRIGHT, 2001). Adicionalmente, as propriedades psicométricas do instrumento em populações brasileiras foram relatadas e validadas (ABEGG *et al.*, 2015; CASTRO *et al.*, 2008).

Estudos relacionados à periodontia e impactos orais, utilizando o OIDP, foram desenvolvidos e foi demonstrado que a PE e a perda dentária impactam de forma significativa e negativamente os indivíduos (TSAKOS; MARCENES; SHEIHAM, 2001; WANDERA *et al.*, 2009). Ainda, que os impactos do OIDP foram mais substanciais em relação funcionalismo e menos em relação à preocupações sociais e de aparência (WANDERA *et al.*, 2009).

Um ensaio clínico randomizado controlado comparou raspagem e alisamento radicular (RAR) por quadrante e desinfecção completa da boca em apenas uma fase (DCB), em parâmetros clínicos periodontais e OHRQOL de indivíduos com PE, utilizando o OIDP. Os indivíduos tratados por ambos, RAR e DCB, mostraram melhora em todos os parâmetros clínicos periodontais e na saúde oral relacionada com a qualidade de vida, sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento (SANTUCHI *et al.*, 2016).

2.7 Qualidade de vida de indivíduos com doença psoriásica

Assim como ocorre com outras dermatoses, os sinais clínicos da PSO, a desfiguração visível da pele pode desencadear uma reação negativa em outros indivíduos, o que pode causar grande impacto negativo, de carga psicológica, nos portadores da doença. Em comparação com outras doenças crônicas, incluindo câncer, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, apenas a depressão e a doença pulmonar crônica prejudicaram a QV mais do que a PSO (RAPP *et al.*, 1999). Esse fato ainda não é tão bem compreendido pelos pesquisadores, mas pode estar relacionado a sintomas como coceira ou sensação de queimação (RAPP *et al.*, 1999). Além desses sintomas, outros são relatados regularmente incluindo dor e sangramento (DUBERTRET *et al.*, 2006). A carga da doença é ainda aumentada por várias comorbidades, que incluem síndrome metabólica e doenças cardiovasculares que resultam da síndrome (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015; RAPP *et al.*, 1999).

A PSO pode ser provocada por gatilhos inespecíficos, como traumas leves (arranhões, piercings e tatuagens), queimaduras solares ou irritantes químicos. Ainda, drogas sistêmicas, como β -bloqueadores, lítio, antimaláricos e agentes antiinflamatórios não esteroidais podem exacerbar a doença (BASAVARAJ *et al.*, 2010; BOEHNCKE; SCHÖN, 2015).

Nos últimos dez anos, tem havido um crescente interesse na avaliação da QV de pacientes com doenças dermatológicas bem como no desenvolvimento desses métodos de avaliação (FINLAY; KHAN, 1994). Pacientes com doenças de pele podem ter suas vidas afetadas de várias maneiras. As doenças de pele são as principais causas de morbidade devido à presença de sintomas físicos. Isso foi demonstrado em um estudo em que mais de 50% dos pacientes relataram prurido e desconforto e 25% apresentavam estes sintomas de forma grave (VERHOEVEN *et al.*, 2007).

Foi demonstrado também que doenças dermatológicas podem causar ansiedade, depressão, raiva e constrangimento, o que leva ao isolamento social e o faltas no trabalho e na escola (VERHOEVEN *et al.*, 2007). Na PSO, uma condição sem envolvimento direto do cérebro, problemas específicos relacionados à doenças na vida cotidiana parecem causar depressão em uma proporção significativa de pacientes. Portanto, é extremamente importante avaliar e trabalhar regularmente para maximizar a QV relacionada à saúde global nestes pacientes. Pacientes com alto comprometimento da QV, mesmo com PSO leve, devem ser rastreados quanto à depressão (SCHMITT; FORD, 2007). Um recente estudo transversal com indivíduos psoriásicos demonstrou uma taxa média de 13% de depressão, e que o grau de depressão e domínio da QV das pessoas com PSO estão negativamente correlacionados. À medida que os valores dos domínios de QV pioram, o grau de depressão dos indivíduos aumenta (MAHMUTOVIC *et al.*, 2017).

A intervenção psicológica pode desempenhar um papel no manejo da PSO, particularmente na forma de manejo cognitivo do estresse comportamental. Em um estudo de caso-controle, em comparação com o tratamento padrão isolado, a análise de covariância indicou que a participação no Programa de Gerenciamento de Sintomas da Psoríase resultou em uma maior redução na gravidade clínica da PSO ($p= 0,001$), ansiedade ($p= 0,001$), depressão ($p= 0,001$), estresse relacionado à PSO ($p= 0,001$) e incapacidade ($p= 0,04$) após 6 semanas e durante 6 meses de acompanhamento (FORTUNE *et al.*, 2002). O tratamento psicológico associado ao tratamento médico pareceu produzir um benefício adicional significativo identificado como melhoria na gravidade clínica da doença.

Há uma incidência de PSO mais alta relatada em indivíduos que tiveram um evento estressante no ano anterior, sugerindo que o estresse pode ter um papel no desencadeamento da doença em indivíduos predispostos. Em 31-88% dos casos, os pacientes relatam o estresse como um gatilho para a PSO (ROUSSET; HALIOUA, 2018).

Um estudo transversal realizado em 90 pacientes demonstrou os seguintes fatores desencadeantes da PSO: estresse, tabaco, infecções, hereditariedade, álcool, alterações hormonais e agressões cutâneas. As alergias e os medicamentos investigados pareciam não ter influência nos surtos de atividade da doença. Adicionalmente, constatou-se que a PSO teve um sério impacto na QV em mais de 40% dos pacientes entrevistados (XHAJA *et al.*, 2014).

Sabe-se que o estresse psicológico tem o potencial de regular a resposta imune, e existem evidências emergentes de que respostas neuroendócrinas anormais ao estresse podem contribuir para a patogênese de doenças autoimunes crônicas, conforme descrito para a AR. Portanto, uma área que merece mais investigação é o papel de uma resposta anormal do eixo hipotálamo-adrenal ao estresse agudo em indivíduos com PSO (JORGENSEN *et al.*, 1995).

Atividades sociais e esportivas podem se tornar difíceis para pessoas com problemas de pele devido ao fato de se preocuparem com o que outras pessoas pensam de sua aparência. Algumas doenças de pele podem causar um alto grau de incapacidade, comparável ao doenças crônicas graves (FINLAY, 2004). Pacientes com PSO têm uma redução em sua QV semelhante ou pior que pacientes com outras doenças crônicas, como cardiopatia isquêmica e diabetes (FINLAY; KELLY, 1987).

Os sinais clínicos da PSO, como a desfiguração visível da pele pode desencadear uma reação negativa em outros indivíduos, o que pode causar grande impacto negativo, de carga psicológica, nos portadores da doença. Assim, RAPP *et al.*, (1999) reiteram que em uma comparação com uma seleção de outras doenças crônicas, incluindo câncer, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, apenas a depressão e a doença pulmonar crônica prejudicaram a QV mais do que a PSO (RAPP *et al.*, 1999). Dessa forma,

indivíduos psoriásicos tendem a desfrutar de uma QV pior e ser impactados negativamente pela doença.

Um estudo coorte demonstrou que o impacto da PSO na QV foi maior nos pacientes com maior gravidade da lesão psoriásica, nos pacientes mais jovens e naqueles com artrite psoriásica. Verificou-se que a PSO afeta igualmente a QV em ambos os sexos, e que o índice de massa corporal não teve efeito sobre a gravidade da PSO ou da QV. Pacientes com PSO tiveram uma QV significativamente menor do que indivíduos saudáveis. Comparações com dados de pacientes com outras condições médicas crônicas demonstraram que a PSO tem um efeito negativo na QV relacionada à saúde, e novamente, este impacto foi semelhante ao de outras condições crônicas (como depressão, diabetes e hipertensão), corroborando os achados de outros estudos (FINLAY, 2004; FINLAY; KELLY, 1987; TANG *et al.*, 2013).

No entanto, índices de gravidade, como o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) não são preditores confiáveis para avaliar o risco de depressão e uma direta associação com pior QV. Em um estudo transversal de 265 pacientes com PSO, 32% apresentaram positividade para depressão, e foi constatado que a depressão estava presente em muitos pacientes com baixa gravidade da doença. Isso ilustra a importância do rastreamento de pacientes com PSO para depressão, apesar de uma gravidade clínica objetivamente baixa (SCHMITT; FORD, 2007).

Regularmente, o tratamento de pacientes dermatológicos se concentra apenas nos sinais e sintomas clínicos e em uma visão subjetiva do impacto da doença na vida do indivíduo. A avaliação da QV pode ajudar a fornecer melhor atendimento aos pacientes, reconhecendo suas reais necessidades e interferindo nas decisões de tratamento (DAVID *et al.*, 2005; TEJADA *et al.*, 2011). As medidas de QV são particularmente benéficas em doenças crônicas, pois avaliam como a doença afeta uma vida social, psicológica e fisicamente (CHEN *et al.*, 2004).

Portanto, a avaliação do impacto na QV em pacientes com doenças dermatológicas é importante para o manejo clínico. É essencial detectar pacientes com maior risco de apresentar pior QV, a fim de tratá-los de forma mais integrada (TEJADA *et al.*, 2011). Os dados de QV cumprem o papel de

medir as alterações intangíveis na vida de um paciente que determinam o “sucesso do tratamento”.

As evidências sugerem que psoriásicos possuem piores parâmetros periodontais e de saúde bucal e, assim poderiam apresentar pior OHRQOL. Testando essa hipótese, nosso recente estudo avaliou a condição periodontal e o impacto da saúde oral autorrelatada na qualidade de vida (OHRQOL) de indivíduos psoriásicos. Neste estudo caso-controle 295 indivíduos com PSO e 359 controles, foram incluídos. Foram realizados (1) exame de boca cheia para todos os parâmetros clínicos periodontais e (2) foi aplicado o OIDP para avaliar OHRQOL. Observou-se alta prevalência de PE em psoriásicos (41%) quando comparado aos controles (33,1%). Ainda, indivíduos psoriásicos apresentaram uma razão de chance de 1.40 maior para a ocorrência de PE que os controles (OR =1,40 IC95% 1,01-1,9; p=0,019). Indivíduos psoriásicos e com PE (+P) apresentaram significativamente maiores impactos na OHRQOL ($13,76 \pm 15,58$), quando comparado aos sem PE (-P) ($4,83 \pm 8,25$; p<0,001). Adicionalmente, indivíduos psoriásicos +P estágio III/IV ($13,94 \pm 15,68$) apresentaram piores indicadores que os controles +P ($9,49 \pm 22,54$; p=0,001). O modelo multivariado final demonstrou escores mais elevados de OIDP relacionados às variáveis: diabetes, uso de ansiolíticos, PE e PSO, demonstrando pior OHRQoL (COSTA *et al.*, 2021b).

Este estudo demonstrou uma importante associação de risco entre PSO e PE, sendo que indivíduos com as duas doenças apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQOL. Destaca-se também que a gravidade de PE e da PSO aumentou expressivamente estes efeitos negativos. Dessa forma, seria razoável estimar que a saúde oral possui impactos negativos na QV desses indivíduos com maior vulnerabilidade e susceptibilidade físico-emocional, apresentando-se como área de interesse crescente e foco deste estudo (COSTA *et al.*, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, a associação entre PE e doenças inflamatórias imunomediadas têm sido cada vez mais reconhecida e estudada. Neste contexto, indivíduos com doença psoriásica passam por um período de alta vulnerabilidade imune e emocional. Aliado a esta situação, estudos iniciais têm reportado que esses indivíduos apresentam piores condições bucais. Entretanto, estudos escassos são reportados na literatura de uma possível associação entre a doença psoriásica e doença periodontal. Adicionalmente, observa-se atualmente até o presente momento apenas três estudos sobre a associação entre PE e APs e nenhum estudo reportou a OHRQOL em indivíduos com APs.

Neste cenário, esse estudo justifica-se pela necessidade de maior conhecimento sobre a potencial associação entre doença psoriásica, principalmente a artrite psoriásica e PE e suas semelhanças em suas comorbidades e fatores de risco. Adicionalmente, explorar as três doenças nos aspectos de interesse relacionados a microbiologia, imunologia e impacto na qualidade de vida autorrelatada relacionada à saúde bucal.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a condição periodontal, aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos, imunológicos e impacto da saúde oral autorrelatada na qualidade de vida de indivíduos com PSO, APs em relação a indivíduos não psoriásicos por meio de dois estudos, um caso-controle (estudo 1) e outro (estudo 2) de prevalência comparada.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Estudo 1:

- a) Comparar o índice de placa, a condição periodontal [através dos parâmetros clínicos periodontais de sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NIC)] e prevalência de PE em indivíduos com PSO, artrite psoriásica em relação a indivíduos não psoriásicos.
- b) Descrever as variáveis de risco associadas à presença de PSO e APs
- c) Comparar os impactos bucais autorrelatados na realização de atividades cotidianas em relação a qualidade de vida em indivíduos com PSO, artrite psoriásica em relação a indivíduos não psoriásicos.

4.2.2 Estudo 2:

- d) Quantificar através de coleta subgengival dos periodontopatógenos: *Prevotella Intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dos indivíduos com PSO, artrite psoriásica em relação a indivíduos não psoriásicos.
- e) Quantificar através de coleta de saliva os biomarcadores RANKL, OPG, Survivina e IL-17 nos indivíduos com PSO, APs em relação a indivíduos não psoriásicos.

5 METODOLOGIA EXPANDIDA

5.1 Desenho de estudo

Estudo caso-controle

5.2 População, critérios de inclusão e exclusão

Indivíduos com PSO e com artrite psoriásica foram selecionados entre aqueles submetidos a tratamento e monitorados no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Eduardo de Menezes, e no Centro de Medicina Especializada, Ensino e Pesquisa em Belo Horizonte, Brasil. O grupo controle foi composto por indivíduos sem qualquer doença dermatológica, selecionados entre parentes, acompanhantes ou trabalhadores dos respectivos centros de referência. Todos os indivíduos foram submetidos a um exame periodontal completo realizado de acordo com disponibilidade e acessibilidade na rotina médica. O período de coleta de dados ocorreu entre abril de 2020 a dezembro de 2022.

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: indivíduos de 35 a 65 anos, presença ≥ 14 dentes (PAPANTONPOULOS, 2004) e ausência de contraindicações para exame clínico periodontal. Os critérios de exclusão incluíram indivíduos que foram submetidos a antibioticoterapia ou terapia periodontal nos últimos três meses, ou estavam sob uso contínuo de drogas anti-inflamatórias. Durante os exames clínicos periodontais, foram também adotados critérios de exclusão de alguns elementos dentais, sendo eles: terceiros molares (exceto quando na posição dos segundos molares), impossibilidade de determinar a junção cimento-esmalte, dentes com severas alterações morfológicas gengivais impedindo a sondagem periodontal, dentes com lesões cáries extensas, dentes com procedimentos restauradores iatrogênicos impedindo a conclusão do exame e presença excessiva de cálculo.

Na amostra foram incluídos os pacientes que concordaram em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE com informações sobre a pesquisa bem como a autorização para coleta de dados e amostras do paciente.

O estudo foi aprovado Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAE: 20156019.0.0000.5149).

5.3 Cálculo Amostral e amostra final

O cálculo amostral foi realizado baseado numa variação em torno de 10% de prevalência de periodontite em indivíduos com doença psoriásica, reportados pelos estudos de Mendes *et al.* (MENDES *et al.*, 2019a) e Mishra *et al.* (MISHRA *et al.*, 2021) Sendo assim, foi assumido uma prevalência de PE de 30-40% em indivíduos controles e 50-60% em indivíduos psoriásicos. O cálculo foi realizado pelo método Fleiss, com correção de continuidade usando um software estatístico¹. Com base em um nível de significância de 0,05, 80% de poder e uma relação caso-controle de 1: 2, 77 casos e 153 controles foram determinados como o mínimo necessário. Entretanto, durante o período de coleta de dados, de julho de 2018 a agosto de 2020, de forma expressiva 655 indivíduos foram examinados e considerados elegíveis. Assim, a amostra final foi composta por 297 indivíduos no grupo caso, sendo 210 indivíduos com PSO e 86 com APs, e 359 sem psoríase (controles).

A partir desta população foi delineado outro estudo com a finalidade de investigar desfechos microbiológicos e imunológicos desta associação. O tamanho amostral ideal para garantir um poder adequado aos dados microbiológicos, como desfecho primário deste estudo, foi calculado considerando: diferenças de pelo menos 6.6 pontos percentuais entre os grupos para a proporção das espécies do complexo vermelho, com desvio padrão de 5,0 pontos percentuais, baseados nos achados prévios de Liebsch *et al.* (LIEBSCH *et al.*, 2019) e Mendes *et al.* (MENDES *et al.*, 2023). Esses cálculos determinaram que seriam necessários 32 indivíduos por grupo para fornecer 85% de poder com um α de 0,05.

Assim, da amostra total de 655 indivíduos, para efeito de aleatorização foram sorteados 32 indivíduos em cada grupo (PSO, APS e controle) com e sem PE pareados por gênero para a realização de análises imunológicas e

¹ Open Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 3.01, Boston, MA, USA.

microbiológicas. Assim foram analisados um total de 192 indivíduos alocados e redivididos em 6 grupos (controles, PSO e APs com e sem PE (n=32 por grupo)).

Inicialmente os pacientes responderam um formulário com dados clínicos registrando-se as (1) variáveis demográficas: nome, sexo, data de nascimento, idade, etnia, escolaridade e profissão; (2) hábitos de vida: tabagismo, etilismo; (3) informações clínicas: histórico de tratamentos periodontais, uso de medicamentos, comorbidades como: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (ADA, 2018) (DM), depressão, doenças inflamatórias, autoimunes, oncológicas, artrite reumatoide, doença inflamatória crônica e insuficiência renal crônica entre outros relevantes que forem relatadas. Em seguida foi aplicado um questionário, em forma de entrevista, para avaliar a qualidade de vida do paciente com foco na saúde bucal: a versão brasileira do *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP). O questionário avalia o impacto oral nos desempenhos diários dos indivíduos, sendo eles (1) desempenho físico (comer e apreciar a comida, falar e pronunciar com clareza, higienizar os dentes); (2) desempenho psicológico (dormir e relaxar, sorrir e dar risadas mostrando os dentes sem se sentir envergonhado, manter um estado emocional equilibrado sem ficar irritado); (3) desempenho social (desempenhar o trabalho principal ou papel social, gostar de ter contato com as pessoas).

Após a aplicação dos questionários foi realizado uma avaliação odontológica, do índice de placa visível e o periodontograma como descritos a seguir:

A coleta de dados ocorreu em uma ordem determinada a seguir para que a coleta específica que uma não interfira no dado coletado final: (1) avaliação do índice de placa visível e (2) avaliação periodontal completa.

5.4 Análise de qualidade de vida

O instrumento *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP) – Impacto Oral na Performance Diária – é baseado na Classificação Internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde proposto pela OMS. O índice é composto por oito (8) questões que se referem à performance funcional, psicológica e social: 1) performance funcional: a) comer e apreciar comida, b) higienizar os dentes, e c) falar e pronunciar palavras; 2) performance psicológica: a) sorrir, b)

estabilidade emocional, e c) dormir e relaxar; 3) performance social: a) trabalhar e b) contato com pessoas (ADULYANON, VOURAPUKJARU, SHEIHAM, 1996). As propriedades psicométricas do instrumento em populações brasileiras foram relatadas e validadas (ABEGG *et al.*, 2015; CASTRO *et al.*, 2008).

A ocorrência da dificuldade é registrada de maneira dicotômica (sim/não) e a frequência com que o indivíduo é afetado, ou com que apresenta impacto negativo nessas funções, é avaliada por uma escala temporal chamada “Escala de frequência”, que foi estratificada da seguinte forma: nunca nos últimos seis meses, menos que uma vez por mês, uma ou duas vezes por mês, uma ou duas vezes por semana, três a quatro vezes por semana, todos os dias ou quase todos. Essa escala tem um escore que vai de zero (nunca nos últimos seis meses) a cinco (todos os dias ou quase todos). Também é avaliada a “gravidade percebida”, que é uma pontuação na qual o entrevistado gradua quanta dificuldade aquela função lhe traz na vida diária, desde cinco (muito grave) a zero (nenhuma) (ADULYANON, VOURAPUKJARU, SHEIHAM, 1996). A pontuação final de cada função é obtida multiplicando-se o valor da escala de frequência com o da escala de gravidade percebida. Já a pontuação total do índice é obtida pela soma de todos os escores de cada função e esse valor é dividido pela máxima pontuação possível ($8 \text{ performances} \times 5 \text{ na escala de frequência} \times 5 \text{ na escala de gravidade percebida} = 200$) e posteriormente multiplicado por 100, para a obtenção do valor percentual (ADULYANON, SHEIHAM, 1996). A pontuação máxima é 200 e equivale à multiplicação da frequência pela gravidade, sendo o escore final dado pela soma das dificuldades relatadas nas 8 categorias ($200 = 8 \text{ categorias} \times 5 \text{ frequências} \times 5 \text{ escores de gravidade}$). Assim, quanto maior o escore, pior a qualidade de vida (ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996).. Altas pontuações de ODP representam pior OHRQoL.

5.5 Avaliação do Índice de Placa Visível

O índice utilizado foi o Índice de Placa Visível (IPV) (AINAMO; BAY, 1975). Registra-se presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de placa bacteriana, sem utilização de sonda, após secagem da superfície dentária. O valor do IPV é

obtido em porcentagem, somando-se o número de superfícies com placa visível, dividindo-se pelo total de superfícies examinadas e multiplicadas por 100.

5.6 Exame periodontal

O exame periodontal foi realizado considerando-se como parâmetros: 1) índice de placa; 2) sangramento gengival e sangramento à sondagem (SS); 3) profundidade de sondagem (PS) e 4) nível de inserção clínica (NIC).

a) Definição de gengivite:

A gengivite é a inflamação gengival, caracterizada por eritema, edema gengival, associado ao sangramento à sondagem, e em raros casos, espontâneos, na ausência de perda de inserção periodontal. A gengivite será estratificada pela porcentagem de 10 e 30% dos sítios sangrantes – gengivite localizada – e maior que 30% dos sítios com sangramento – gengivite generalizada (TROMBELLI *et al.*, 2018).

b) Definição de PE:

Os pacientes foram classificados em sem e com PE. A presença de PE foi definida pela presença de ≥ 2 sítios interproximais, em dentes não adjacentes, com perda de inserção ou presença de perda de inserção vestibular/lingual ≥ 3 mm com profundidade de sondagem > 4 mm em ≥ 2 dentes. A perda de inserção que não pode ser atribuída a causas não-periodontais, como: (1) recessão gengival de origem traumática; (2) cáries dentárias que se estendem na área cervical do dente; (3) a presença de perda de inserção distal de segundo molar e associada à má posição ou extração de terceiro molar; (4) uma lesão endodôntica que drena através do periodonto marginal; e (5) a ocorrência de fratura radicular vertical (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Posteriormente, os indivíduos foram também classificados pelo estadiamento de PE, descritos a seguir:

b.1) Estágio I - aqueles com pelo menos dois ou mais sítios interproximais com inserção clínica de 1 a 2mm, com PS menor ou igual a 4mm, com padrão de perda óssea horizontal, até o terço coronal - $< 15\%$ e sem perda dentária pela PE. Interessante salientar que na amostra nenhum indivíduo apresentou esse estágio.

b.2) Estágio II - aqueles com pelo menos dois ou mais sítios interproximais com inserção clínica de 3 a 4mm, com PS menor ou igual a 5mm, com padrão de perda óssea horizontal, até o terço coronal - 15% a 33% e sem perda dentária pela PE.

b.3) Estágio III - aqueles com pelo menos dois ou mais sítios interproximais com inserção clínica de $\geq 5\text{mm}$, com PS $\geq 6\text{mm}$, com padrão de perda óssea vertical (perda de $\geq 3\text{mm}$), com extensão 2 a 3/3 do comprimento da raiz, com perda dentária pela PE de 4 dentes ou menos, envolvimento de furca classe II ou III.

b.4) Estágio IV - aqueles com pelo menos dois ou mais sítios interproximais com inserção clínica de $\geq 5\text{mm}$, com PS $\geq 6\text{mm}$, com padrão de perda óssea com extensão 2 a 3/3 do comprimento da raiz, com perda dentária pela PE de 5 dentes ou mais, disfunção mastigatória, necessidade de reabilitação extensa, colapso de mordida com menor de 20 dentes remanescentes (10 pares opositores). (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Os dados relativos à quantidade de dentes afetados dentro de cada critério para se definir PE foram obtidos por meio da seguinte definição de extensão:

- extensão de até 30% de sítios acometidos – forma localizada de PE;
- extensão maior que 30% de sítios acometidos – forma generalizada de PE.

Para todas as avaliações foi utilizada a sonda periodontal Hu-Friedy® – modelo PCP15, Universidade Carolina do Norte – espelho clínico e gaze.

Os instrumentos clínicos foram adequadamente preparados para o exame clínico. Os conjuntos individuais espelho/sonda/gaze empacotados em graal cirúrgico, esterilizados em autoclave e acondicionados em local próprio.

Após limpeza prévia dos dentes com água e gaze estéril e secagem dos mesmos com seringa tríplice ou gaze, foi realizada a sondagem de forma circunferencial, sendo anotado o maior valor encontrado para cada um dos quatro sítios de cada dente (distal, vestibular, mesial e lingual). Todas as

medidas foram realizadas por um único examinador (PAPAPANOU; WENNSTRÖM; GRÖNDAHL, 1989).

Os dados coletados foram registrados individualmente em um periodontograma próprio. Os dados obtidos nos periodontogramas serão avaliados individualmente para alocação de cada um dos critérios diagnósticos propostos, avaliando os critérios de exclusão que foram descritos anteriormente: impossibilidade de determinação do limite amelocementário; dentes com alteração da morfologia gengival, impedindo a realização da sondagem; dentes com lesão cáriosa extensa; dentes com procedimentos restauradores iatrogênicos, impedindo a realização adequada do exame, presença excessiva de cálculo e terceiros molares. Foram obtidos registros com relação a:

a) Sangramento gengival à sondagem

Os dados concernentes ao sangramento à sondagem foram registrados para todas as superfícies (distal, vestibular, mesial e lingual). O teste de sangramento foi realizado durante o exame de sondagem, mediante a introdução cuidadosa da sonda no sulco gengival até o limite de sua base. A leitura do sangramento foi realizada entre 30 e 60 segundos após a sondagem. O sangramento gengival foi registrado através de Modificação do Índice de Sangramento Gengival (ISG) (AINAMO E BAY, 1975) e foi registrado em cada face de forma dicotômica, para sua presença (+) ou ausência (-).

b) Profundidade de sondagem

A profundidade de sondagem foi obtida mensurando-se a distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa gengival. A sondagem circunferencial será realizada em todas as superfícies dos dentes incluídos no exame (distal, vestibular, mesial e lingual), sendo registrados os valores > 3mm.

c) Nível de inserção clínica

O nível de inserção clínica foi determinado pela distância entre o limite amelocementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival. Foram registrados os

valores de perda de inserção em todas as superfícies dos dentes incluídos no exame (distal, vestibular, mesial e lingual), que se apresentarem $\geq 3\text{mm}$ à sondagem.

5.7 Coleta de amostra para análise microbiológica

Foram coletadas de todos os indivíduos amostras intrasulculares dos quatro dentes com maior valor de PS, contemplando a coleta nos 4 quadrantes bucais, sempre que possível. A metodologia de coleta e processamento foi de acordo com um estudo prévio (CORTELLI *et al.*, 2005). Inicialmente o biofilme supragengival será removido e os sítios secos com gaze estéril e então isolados com roletes de algodão. Cone de papel absorvente estéril (#35, Tanari®), introduzido no sulco gengival por 60 segundos. Os cones serão colocados em um mesmo mini-tubo seco (pool) e congelados a -80°C . Posteriormente as amostras serão re-suspendidas em 500 μL de tampão TE (tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, com pH 8,0; tris = hidroximetilaminometano).

5.8 Extração do DNA

A extração do DNA genômico foi realizada com auxílio do *kit* PureLink™ Genomic DNA Purification Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) seguindo as instruções do fabricante. O material foi previamente homogeneizado em agitador mecânico por 60 seg. e 500 μL da amostra foram centrifugados (3 min. x 15.000 rpm). Em seguida, o sobrenadante foi descartado e, ao precipitado (pellet), foram adicionados 180 μL de *PureLink™ Genomic Digestion Buffer* e 20 μL de *Proteinase K*. Cada tubo de 1,5ml foi incubado à 55°C por 90 min. Após estes procedimentos, 20 μL de *RNAase A* foi adicionado ao lisado, esta solução foi agitada e incubada por 2 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, 200 μL de *PureLink™ Genomic Lysis/Binding Buffer* e 200 μL de etanol (99,5%) foram adicionados e o tubo agitado por 5 seg. até a formação de uma solução homogênea. Ao término deste processo, todo o lisado (aproximadamente 640 μL) foi transferido para uma coluna (contendo membrana de sílica - “*PureLink™ Spin Column*”) acoplado a um tubo de coleção, e este conjunto foi centrifugado à $10.000\times g$ por 1 min. Em seguida, foram realizadas duas lavagens da membrana

com 500µl de *Wash Buffer 1* (15.000×g por 1 minuto) e *Wash Buffer 2* (15.000×g por 3 min.). Finalmente, 100µl de *PureLink™ Genomic Elution Buffer* foi utilizado na eluição do DNA fixado na membrana de sílica.

Também foi extraído o DNA de uma cultura pura de cada bactéria, em que as cepas de referência foram obtidas do Instituto FIOCRUZ. As amostras liofilizadas foram cultivadas e seu DNA extraído, a fim de obter uma curva padrão que foi usada posteriormente na qPCR. O DNA extraído dessa cultura pura foi quantificado no NanoDrop 2000 Spectrophotometer da Thermo Scientific. Uma diluição seriada (até 107) foi realizada e o limite de detecção para 100 cópias com 95% de positividade ajustado.

5.9 Detecção e quantificação microbiana (*Real Time* PCR - qPCR), confecção dos *primers* e condições da qPCR

A qPCR foi empregada com o sistema de detecção *LuminoCt® SYBR® Green qPCR Ready Mix* (Sigma-Aldrich). A concentração dos *primers*, bem como, as condições ideais para que ocorra o processo de amplificação foram previamente estabelecidas para cada conjunto de *primers* incluído no estudo. A qPCR foi realizada no aparelho *7500 Fast Real-Time PCR System* da *Applied Biosystems*. Um ciclo inicial a 95°C por cinco min.; 40 ciclos de 95°C por 30 seg., 55°C por 30 seg. e 72°C por um min.; e um ciclo final de 72°C por cinco min. A quantificação de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Prevotella intermedia* e da Carga total bacteriana foi realizada por comparação do ciclo que cruza a linha de *threshold* (Ct), ou seja, ciclo no qual a fluorescência se torna detectável acima da fluorescência de fundo (*background*), e é inversamente proporcional ao logaritmo do número de moléculas iniciais alvo obtido das amostras com os valores de Ct determinados de uma curva padrão construída com amostras (concentrações) conhecidas de DNA. Controles positivo e negativo foram empregados no estudo, sendo que o controle negativo não possui amostra, apenas água ultrapura MilliQ e o controle positivo constitui em uma análise de Carga Total de bactérias utilizando-se uma cepa Universal para bactérias em que todas as amostras foram submetidas.

5.10 Quantificação de biomarcadores: amostragem de saliva

Amostras de saliva foram coletadas de todos os participantes para a quantificação dos biomarcadores. Os indivíduos foram orientados a não comer ou beber por pelo menos uma hora antes da coleta da saliva. A saliva não estimulada foi coletada pelo método de cuspir, por meio do qual os participantes foram instruídos a cuspir em um tubo de coleta estéril por cinco minutos, almejando sempre alcançar no mínimo 5 ml (KHURSHID, *et al.*, 2016). Em seguida, todas as amostras foram centrifugadas $350 \times g$ por 10 minutos, diluídas (1:1) em solução salina tamponada com fosfato (PBS) contendo inibidores de protease, divididas em alíquotas e armazenadas a -80°C . A coleta foi realizada sempre no período da manhã.

A quantificação de RANKL, OPG, Survivina e IL-17 foi realizada usando reações de Kits ELISA comercialmente disponíveis (Kit DuoSet® ELISA Human TRANCE / RANK L / TNFSF11, DuoSet® ELISA Human Osteoprotegerin / TNFRSF11B e Quantikine® ELISA Kit Human Survivin Immunoassay- R&D Systems Minneapolis, MN, EUA) e IL-17 Humana (Kit Interleukin 17-ELISA, USCN)]. Os testes foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

Ressalta-se, que como estratégia para redução decustos com reagentes, da amostra total de 655 indivíduos, a análise imunológica será realizada em indivíduos selecionados aleatoriamente dos grupos controle, PSO e APS [32 em cada grupo com e sem PE pareados por gênero, um total de 192 indivíduos alocados em 6 grupos (controles, PSO e APs com e sem PE (n=32 por grupo))].

5.11 Diagnóstico de Psoríase e Artrite Psoriásica

O diagnóstico de PSO, bem como a gravidade da doença (leve, moderada e formas avançadas) foi estabelecido pelo grupo de dermatologistas associados com os centros de referência. Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) (FREDRIKSSON; PETTERSSON, 1978) foram utilizados e disponibilizados em todos os registros dos pacientes.

O PASI examina quatro regiões do corpo: I) cabeça e pescoço, II) mãos e braços, III) peito, abdome e costas (tronco) e IV) nádegas, coxas e pernas. Cada região recebe uma pontuação para mostrar quanto da região é afetada por PSO (área) e uma pontuação para registrar o quão ruim é a PSO (gravidade). A pontuação da área pode variar de 0 (sem PSO) a 6 (toda a pele afetada). A pontuação de gravidade para cada região é atingida pela adição de pontuações para vermelhidão, espessura e escala, cada uma das quais é classificada de 0 a 4, dando um máximo de 12. Um escore de área e gravidade para cada região é calculado multiplicando-se a pontuação da área pelo escore de gravidade (máximo $6 \times 12 = 72$). Os seguintes cortes de pontos são usados no diagnóstico da gravidade: < 7 PSO leve, 7 a 12 moderada PSO e > 12 PSO grave (SCHMITT; WOZEL, 2005; MENDES et al. 2018)

Para o diagnóstico da APs foi utilizado o Critério CASPAR (TAYLOR et al., 2006): presença de doença inflamatória articular confirmada (articulações, coluna, ou enteses), com ao menos três desses elementos: PSO atual, história de PSO ou história familiar de PSO, dactilite, formação óssea justa-articular (mãos ou pés), FR (fator reumatoide) negativo e distrofia psoriásica ungueal. A sensibilidade e a especificidade dos critérios CASPAR são 99,7% e 99,1%, respectivamente.

5.12 Treinamento e Calibração dos examinadores

Inicialmente, um treinamento para sistematização dos exames periodontais e coleta de dados foi realizado em reuniões entre os examinadores (VSM, FOC e AAC). A concordância intra e inter-examinadores foi realizada para os parâmetros clínicos profundidade de sondagem e nível clínico de inserção e sangramento a sondagem. O treinamento foi realizado no piloto: onde foram examinados 12 indivíduos e anotados os valores de PS e NIC, e repetidos após quinze dias do exame inicial novo exame. O teste de concordância Kappa inter e intra-examinador revelaram valores superiores a 0,93 e o teste de correlação intra- classe, valores superiores a 0,90.

5.13 Análise estatística

O banco de dados foi formado por 655 indivíduos (controle: n= 359, PSO: n=210, APs n=86) contendo o registro de todos os parâmetros clínicos periodontais, presença e estágio de PE. Adicionalmente, o registro das seguintes variáveis: sexo, nível educacional (categorizado em < ou > 8 anos de estudo), IMC, uso de ansiolíticos e antidepressivos, diabetes, tabagismo, renda familiar (categorizados em: 1-2 salários mínimos, 3- 4 salários mínimos ou > 5 salários mínimos), ingestão de álcool (sim e não), idade. Neste estudo foram apresentadas as medidas descritivas Mínimo, Máximo, Mediana, Intervalo Interquartilíco, Média e desvio-padrão (d.p.), além, de percentuais como medidas para descrever os resultados das variáveis estudadas.

Nos dados referentes à qualidade de vida, existem variáveis que compõem dois constructos de interesse: frequência e gravidade. Estes dois constructos foram criados baseados na soma dos valores atribuídos aos seus itens. Em seguida, utilizando os constructos frequência e gravidade, foi criado o indicador de qualidade de vida, sendo calculado como o produto entre Frequência e Gravidade, multiplicado por 100 e dividido por 200.

Na análise descritiva das variáveis qualitativas foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, enquanto na descrição das variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de posição, tendência central e dispersão. Além destas, foi utilizado também o intervalo percentílico *bootstrap* de 95% de confiança (EFRON; TIBSHIRANI, 1993).

Para comparar as variáveis categóricas quanto aos indicadores de qualidade de vida foi utilizado o teste de Mann-Whitney (HOLLANDER; WOLFE, 1999) para situações com duas categorias, e o teste de Kruskal-Wallis, para situações com mais de duas categorias (HOLLANDER; WOLFE, 1999). Na regressão logística para PE e qualidade de vida, foi utilizado o teste Hosmer-Lemeshow, que avalia a *goodness of fit* do modelo logístico. Seu objetivo foi avaliar se as variáveis utilizadas para explicar a qualidade de vida seria ou não suficientes, ou seja, quando não significativo houve uma indicação que o ajuste do modelo foi bom. Ressalta-se que o teste da razão de Verossimilhança foi utilizado com o intuito de verificar se a retirada das variáveis não significativas no modelo completo realmente não interfere na variável resposta / desfecho e, portanto, a redução do modelo (retirada das variáveis) não prejudica na predição da variável resposta estudada.

A fim de verificar a homogeneidade das variáveis clínicas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher para variáveis qualitativas, e o teste de Mann-Whitney em caso de cruzamento entre variável quantitativa e qualitativa (HOLLANDER; WOLFE, 1999; AGRETI, 2002).

A análise de frequência e gravidade dos indicadores de dificuldades para realizar atividades diárias por meio do OIDP, são apresentadas com intervalos de Bootstrap. Dessa forma, o intervalo de confiança (IC) 95% funciona como teste estatístico considerando um alfa de 5% ($p = 0,05$). A construção dos intervalos de confiança possibilita avaliar se existe diferenças significativas entre quaisquer grupos. A diferença significativa existe quando não há sobreposição dos intervalos de confiança. Portanto, quando o IC de um item não se sobrepõe ao IC de outro item dentro de um grupo, existe evidência estatística de que a média dos itens sejam diferentes, ou seja, quando o IC de um item é estritamente maior que o IC de outro item, a média daquele é estatisticamente maior, tanto para análise inter e intragrupo.

A distribuição dos dados microbiológicos e imunológicos foram avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e estatísticas descritivas foram obtidas. Os grupos foram comparados por meio do teste de Kruskal-Wallis e ANOVA (*one-way*) quando apropriado. O teste de correlação de Spearman foi realizado para avaliar a correlação entre os níveis de biomarcadores e os parâmetros clínicos periodontais.

Para as análises, foi utilizado o *software* R (Open Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 3.01, Boston, MA, USA, versão 3.6.1). Dados com $p < 0.05$ foram considerados significativos.

6 RESULTADOS

Os resultados, discussões e conclusões serão apresentados na forma de dois artigos científicos, como descrito a seguir:

Artigo 1- ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E O IMPACTO DA SAÚDE ORAL AUTORRELATADA NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA PSORIÁSICA: Estudo caso-controle.

Artigo 2- ACHADOS IMUNOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS EM INDIVÍDUOS COM PSORÍASE, ARTRITE PSORIÁSICA E PERIODONTITE.

Esses foram anexados de forma completa na língua inglesa (ANEXO E e ANEXO F), respectivamente.

6.1 ARTIGO 1-

Associação entre periodontite e o impacto da saúde oral na qualidade de vida de indivíduos com psoríase e artrite psoriásica

Número de Palavras: 4087

Tabelas: 6

Referências: 47

RESUMO

Introdução: Evidências crescentes sugerem uma associação entre psoríase (PSO), artrite psoriásica (APs) e periodontite (PE), como sugerido para outras doenças sistêmicas. Este estudo caso-controle teve como objetivo avaliar a associação entre essas doenças e os impactos bucais (OHRQOL) nas atividades diárias em indivíduos com doença psoriásica em relação não psoriásicos.

Metodologia: O estudo incluiu 296 indivíduos com doença psoriásica (PSO n= 210, APS n= 86) como casos e 359 sem doença psoriásica como controle. Foram realizados exames periodontais completos, coleta de variáveis de interesse e aplicados a versão brasileira do instrumento *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP).

Resultados: A prevalência de PE foi maior em APs (57,0%; OR=2,67,95%IC:1,65-4,32; $p<0,001$) que em PSO (34,3%; OR=1,05;0,73-1,51; $p<0,001$) comparado aos controles (33.1%). Ambos APs e PSO exibiram mais sítios e dentes com profundidade de sondagem (PS) de 4-6mm que controles ($p<0,001$). Analisando OHRQoL, APs e PSO possuem maiores escores de OIDP que controles ($p<0,001$), indicando pior qualidade de vida autorelatada. Na influência de variáveis de interesse na qualidade de vida (QV), foram significativos PE, psoríase + PE e uso de álcool/ansiolíticos ($p<0,05$). Observou-se influência de parâmetros periodontais na QV para presença de PE; PS > 6mm; nível clínico de inserção >6mm; > índice de placa, >% sítios e dentes com sangramento à sondagem ($p=0<0,05$).

Conclusão: Este estudo demonstrou os impactos negativos da PE na OHRQOL dos indivíduos analisados, sendo que indivíduos com PSO e principalmente APs e PE apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQOL.

Palavras-chave: Psoríase, Artrite psoriásica, periodontite, qualidade de vida.

Introdução

O termo doença periodontal engloba as alterações que afetam os tecidos periodontais de proteção e inserção dos dentes, como a gengivite e a periodontite (PE). A PE é caracterizada por uma inflamação, mediada pelo hospedeiro, microbiologicamente associada, resultando na perda da inserção periodontal.¹ Considerando sua patogênese complexa, a suscetibilidade à PE está relacionada aos distúrbios polimicrobianos que resultam em disbiose. Os mecanismos precisos que levam ao início da PE ainda não são completamente conhecidos, mas estudos de sua patogênese mostram que a instalação e progressão da PE dependem do desequilíbrio na resposta imunoinflamatória do indivíduo aos microrganismos do biofilme dental. Uma vez que a presença do biofilme é essencial, mas não suficiente para o início da PE, o reconhecimento de componentes microbianos pelas células de defesa e a produção de mediadores inflamatórios é crucial para a patogênese da PE.² Além disso, esse reconhecimento pode ativar a resposta imune adquirida, levando a diferenciação de células T-auxiliares (Th) em Th1, Th2, Th17 ou células T-regulatórias (Treg).³ As células Th1 e Th2 do sistema imune adaptativo são os principais atores na patogênese das doenças imunomediadas. Ainda, as células Th17 e as citocinas IL-17 e IL-23 parecem desempenhar papéis fundamentais.³

Desde o workshop da Academia Americana de Periodontia, de 1999, surgiram evidências consideráveis sobre os efeitos potenciais da PE em doenças sistêmicas como alterações endócrinas, cardíacas, efeitos adversos gestacionais e desordens autoimunes.⁴⁻⁶

A psoríase (PSO) é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por inflamação da derme e epiderme. Sua prevalência varia devido a variações específicas de países e à variabilidade metodológica dos estudos epidemiológicos, porém foi demonstrado que, em uma análise mundial, pode variar de 0,14% a quase 3%. Tendo em conta o crescimento e envelhecimento da população e o fato da PSO afetar principalmente a população adulta, o fardo associado à PSO pode continuar a aumentar.⁷ A artrite psoriásica (APs) é uma doença musculoesquelética inflamatória crônica que tem sido definida como artrite inflamatória, soronegativa para fator reumatóide, associada à PSO. A APs

ocorre em 2-3% da população geral, mas entre os pacientes com PSO a prevalência varia de 6% a 42%, com envolvimento da pele, unhas, ossos, tendões, ligamentos, membrana sinovial e articulações.^{8,9}

Evidências crescentes apoiam a associação entre PSO, APs e múltiplas comorbidades, incluindo obesidade, síndrome metabólica, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, ansiedade e depressão^{10,11} e PE.^{6,12-15}

A hipótese de associação entre as doenças é que a PE pode exercer um papel direto e indireto no desenvolvimento ou exacerbação da doença psoriásica, pois ambas consistem em uma complexa interrelação entre os tipos celulares dos sistemas imunes inato e adquirido, fatores imunológicos produzidos por células T, células dendríticas e mediadas por Th1, pelo eixo IL-23/IL-17, e por compartilharem fatores de risco (ex: diabetes e tabagismo).^{16,17}

Apesar dos estudos, a relação entre PE, PSO e principalmente a APs possui lacunas e os caminhos fisiopatológicos dessa associação não são completamente elucidados. Ressaltando que até o presente momento apenas 4 estudos foram reportados sobre a associação entre PE e APs.^{12,14,18,19} Ainda, a literatura é significativamente escassa em relação à estudos que abordam o impacto da saúde oral na qualidade de vida (OHRQoL) dos indivíduos com doença psoriásica.

Neste cenário, esse estudo justifica-se pela necessidade de maior conhecimento sobre a potencial associação entre PSO, APs e PE, as semelhanças em suas comorbidades e fatores de risco. Adicionalmente, buscar maior entendimento da OHRQoL de indivíduos com PSO, APs em relação a indivíduos sem PSO. Assim, hipotetizamos que maiores escores de OIPD são associados a presença de pior condição clínica periodontal em indivíduos com doença psoriásica.

O objetivo desse estudo caso-controle foi avaliar a condição periodontal, os aspectos clínicos e epidemiológicos e o impacto da OHRQoL em indivíduos com PSO e APs em comparação aos sem doença psoriásica.

Metodologia

Amostragem

O cálculo amostral foi realizado baseado numa variação em torno de 10% prevalência de periodontite em indivíduos com doença psoriásica, reportados pelos estudos de Mendes *et al.*,²⁰ e Mishra *et al.*¹³ Sendo assim, foi assumido uma prevalência de PE de 30-40% em indivíduos controles e 50-60% em indivíduos psoriásicos. O cálculo foi realizado pelo método Fleiss, com correção de continuidade usando um software estatístico². Com base em um nível de significância de 0,05, 80% de poder e uma relação caso-controle de 1: 2, 77 casos e 153 controles foram determinados como o mínimo necessário. Entretanto, durante o período de coleta de dados, de abril de 2020 a dezembro de 2022, de forma expressiva 655 indivíduos foram examinados e considerados elegíveis. Assim, a amostra final foi composta por 297 indivíduos no grupo caso, sendo 210 indivíduos com PSO e 86 com APs, e 359 sem psoríase (controles).

Os indivíduos com PSO foram selecionados entre aqueles em tratamento e monitorados no Departamento de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Centro de Medicina Especializada, Ensino e Pesquisa em Belo Horizonte, Brasil. O grupo controle foi composto por indivíduos sem qualquer doença dermatológica, selecionados entre parentes, acompanhantes ou funcionários dos respectivos centros de referência.

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: indivíduos de 35 a 65 anos, presença ≥ 14 dentes²¹ e ausência de contraindicações para o exame clínico periodontal. Os critérios de exclusão incluíram indivíduos submetidos a antibioticoterapia ou tratamento periodontal nos últimos três meses. Durante os exames clínicos periodontais foram incluídos os terceiros molares somente quando na posição dos segundos molares.²⁰

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, Brasil (CAAE 20156019.0.0000.5149).

Variáveis de interesse

² Open Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 3.01, Boston, MA, USA.

Os seguintes dados de interesse foram coletados durante as entrevistas: sexo, idade, renda familiar, nível educacional, uso do fio dental (sim/não), frequência de escovação (vezes/dia), índice de massa corporal (IMC), diabetes²², uso de ansiolíticos e antidepressivos, tabagismo²³ e consumo de álcool (sim, não/ocasional).

Avaliação da OHRQoL

Para avaliar a OHRQoL, foi aplicada uma versão brasileira do questionário *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP).^{24,25} O questionário avalia a frequência e a gravidade do impacto oral no desempenho diário dos indivíduos, sendo (1) desempenho físico (comer e apreciar alimentos, falar e ouvir com clareza, limpar os dentes); (2) desempenho psicológico (dormindo e relaxando, sorrir mostrando os dentes sem se sentir envergonhado, mantendo um estado emocional equilibrado); (3) desempenho social (atuação no trabalho principal ou o papel social, gostando de ter contato com pessoas). A ocorrência de alguma dificuldade é registrada de maneira dicotômica (sim/não) e a frequência indicada pelo período de duração com os seguintes escores: (1) menos de uma vez ao mês, ou intervalo de até 5 dias no total; (2) uma ou duas vezes ao mês, ou intervalo de até 15 dias no total; (3) uma ou duas vezes por semana, ou intervalo de até 30 dias no total; (4) três ou quatro vezes por semana, ou intervalo de até 3 meses no total e (5) todo ou quase todo o dia, ou intervalo de mais de 3 meses no total. Com relação à gravidade, varia entre “nenhuma gravidade” (0) e “extremamente grave” (5). A pontuação máxima é 200 e equivale à multiplicação da frequência pela gravidade, sendo o escore final dado pela soma das dificuldades relatadas nas 8 categorias (200= 8 categorias x 5 frequências x 5 escores de gravidade). Assim, quanto maior o escore, pior a OHRQoL.(ADULYANON; VOURAPUKJARU; SHEIHAM, 1996)

Exame clínico periodontal

O nível de higiene bucal foi avaliado por meio do índice de placa (IP).²⁶ Escores para cada sítio foram somados e valores médios registrados por dente e indivíduo.

Em seguida, os parâmetros periodontais foram avaliados em todos os dentes, com registro para quatro sítios (mesial, distal, bucal e lingual): (1) profundidade

de sondagem (PS); (2) nível de inserção clínica (NIC); (3) sangramento na sondagem (SS). Foram utilizados sonda periodontal manual modelo UNC-15³, espelho clínico e gaze.

Concordância Intra e inter-examinadores

Os exames, entrevistas e o questionário OIDP foram conduzidos por três periodontistas experientes e treinados (A.A.C, F.O.C e V.S.M). As concordâncias intra e interexaminadores para os exames periodontais foram realizados por meio do teste Kappa e do coeficiente de correlação intraclass (CCI), realizado em um estudo piloto com 12 indivíduos. Os valores de Kappa para PS e NIC mostraram-se superiores a 0,93 e o CCI > 0,90.

Definição e estadiamento de periodontite

Foram incluídos indivíduos com PE (estágio I, II, III e IV), de acordo com os critérios definidos por Tonetti et al (2018).¹

Diagnóstico de psoríase e artrite psoriásica

O diagnóstico e a gravidade da doença (leve, moderada ou avançada) foram estabelecidos pelo grupo de dermatologistas associados aos centros de referência.

O índice de área e gravidade de psoríase (PASI)²⁷ foi utilizado e disponibilizado em todos os prontuários médicos. O PASI examina quatro regiões do corpo: (I) cabeça e pescoço, (II) mãos e braços, (III) tórax, abdômen e costas (tronco) e (IV) nádegas, coxas e pernas. Cada região recebe uma pontuação para mostrar o quanto a região é afetada pela PSO (área) e outra para o quão ruim é a PSO (gravidade). A pontuação da área pode variar de 0 (sem psoríase) a 6 (toda a pele afetada). A pontuação de gravidade de cada região é alcançada adicionando pontuações de vermelhidão, espessura e escala, cada uma das quais classificadas de 0 a 4, fornecendo um máximo de 12. Os seguintes pontos de corte são usados para gravidade: <7 leve, 7–12 moderada e > 12 psoríase avançada.

³ UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

Para o diagnóstico da APs foi utilizado o Critério CASPAR²⁸: presença de doença inflamatória articular confirmada (articulações, coluna, ou enteses), com ao menos três desses elementos: PSO atual, história de PSO ou história familiar de PSO, dactilite, formação óssea justa-articular (mãos ou pés), fator reumatoide negativo e distrofia psoriásica ungueal. A sensibilidade e a especificidade dos critérios CASPAR são 99,7% e 99,1%, respectivamente.

Análise Estatística

Inicialmente, os grupos foram comparados em relação às seguintes variáveis: sexo, idade, renda familiar, nível educacional, uso de fio dental, IMC, diabetes, uso contínuo de ansiolíticos, antidepressivos, tabagismo e consumo de álcool por meio dos testes Qui- quadrado, exato de Fischer e Mann-Whitney, quando apropriado. Em relação aos parâmetros periodontais (IP, SS, PS, NIC) os valores por indivíduo foram obtidos pela soma das medidas de todos os sítios periodontais e expressos em médias e / ou porcentagens.

Em relação à OHRQoL, foi criado um indicador, calculando o produto entre frequência e gravidade, multiplicado por 100 e dividido por 200. Na análise descritiva das variáveis qualitativas, foram utilizadas frequências absolutas e relativas, enquanto que para variáveis quantitativas, utilizou-se medidas de posição, tendência central e dispersão. Para comparar variáveis categóricas quanto aos indicadores de QV, foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A análise da frequência e gravidade dos indicadores de dificuldade para realizar atividades diárias por meio do OIDP, são apresentados em intervalos de Bootstrap com intervalo de confiança de 95%. Assim, o intervalo de confiança (IC) funciona como um teste estatístico considerando um alfa de 5% (valor de $p=0,05$). Portanto, quando o IC de um item não se sobrepõe ao IC de outro item dentro de um grupo, há evidências estatísticas de que a média dos itens é estatisticamente diferente. O software utilizado nas análises foi o R⁴. Resultados com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

⁴ Software R criado originalmente por Ross Ihaka e Robert Gentleman, Universidade de Auckland, Nova Zelândia (versão 3.6.1).

Resultados

A amostra foi composta por 210 indivíduos com psoríase (PSO), 86 com APs e 359 controles, sendo 407 mulheres e 248 homens, com idade média de 47,5 ($\pm 5,1$) anos para o grupo controle, 49,7 ($\pm 4,2$) anos para o grupo PSO ($p < 0,001$); e 48,8 ($\pm 4,3$) para o grupo AP ($p = 0,011$) (Tabela 1). Em relação às variáveis de interesse, indivíduos com PSO apresentaram valores significativamente maiores da ocorrência de diabetes ($p = 0,004$), uso de álcool ($p = 0,001$), antidepressivos ($p = 0,006$) e ansiolíticos ($p = 0,008$), bem como maior IMC ($p < 0,001$) (tabela 1) quando comparados aos controles. Indivíduos com APs também apresentaram maior uso de antidepressivos ($p < 0,001$), ansiolíticos ($p = 0,013$), ocorrência de diabetes ($p = 0,002$) e maior IMC ($p < 0,001$) em comparação aos controles. Em adição, os dados demonstraram que indivíduos com APs apresentaram maior uso de álcool ($p = 0,040$) e antidepressivos ($p = 0,036$) que os indivíduos com PSO.

Na tabela 2, observa-se a comparação entre os grupos em relação aos parâmetros periodontais. Indivíduos com APs mostraram significativamente mais casos de PE (57.0%; OR=2.67, 95%CI: 1,65-4,32 $p < 0,001$) enquanto PSO (34.3%; OR=1.05; 0.73-1.51; $p < 0,001$) do que controles. Além disso o grupo APs e PSO revelaram maior número de sítios e dentes com PS de 4-6mm que os controles ($p < 0,001$). A média de PS em indivíduos com APs foi significativamente maior em indivíduos com PSO ($p = 0,004$) e controles ($p = 0,001$), bem como na comparação entre PSO e controles ($p < 0,001$). A frequência de NIC > 6mm foi maior no grupo APs, e significativamente maior que no grupo PSO ($p < 0,001$) e controles ($p = 0,001$). Em relação ao SS, maiores valores médios foram observados em APs, seguido de PSO e controles [(APs > PSO > Controles, $p < 0,001$) e (PSO > controles; $p = 0,034$)]. Em relação ao IP; grupo APs apresentou significativamente maiores e piores scores que os reportados no grupo PSO ($p = 0,001$) e controles ($p < 0,001$).

Ao analisar a OHRQoL, o grupo APs apresentou significativamente maior média de impacto ($p = 0,011$) que os controles (Figura 1). Interessante observar que utilizando a estratificação do OIDP em nenhum impacto (0), baixo (1-15), médio (16-45) e alto (45-200) foi identificado uma diferença significativa entre

indivíduos com APs e PSO, que possuem maior média de altos escores de OIDP, quando comparados aos controles ($p<0,001$). Altos escores de OIDP indicam uma pior OHRQoL.

A tabela 3 mostra a caracterização dos indivíduos em relação a cada atividade do OIDP, em frequência e gravidade. A diferença significativa existe quando não há sobreposição dos IC, como na comparação da frequência de incômodo ao falar entre os pacientes com e sem PE do grupo controle: aqueles com PE têm o incômodo ao falar com uma maior frequência do que os sem PE. Observa-se que nos grupos controle e PSO 11 itens não se sobrepõem, indicando diferença significativa entre eles, e que os mesmos são piores na presença de PE. Já no grupo APs, a situação se inverte e 11 itens se sobrepõem. Esse resultado pode sugerir que a doença APs é mais debilitante e impacta mais a qualidade de vida (QV) global do indivíduo, de forma que o mesmo sinta e relate menor desconforto na presença de PE ou até mesmo se preocupe menos com sua condição bucal.

Avaliando a influência de variáveis de interesse na QV, de forma dicotômica (sem/com impacto), observa-se na tabela 4 que foram significativos o uso de álcool e ansiolíticos, presença de periodontite, e psoríase com periodontite ($p<0,001$). No modelo final de regressão logística permaneceram de forma significativa: PE ($p<0,001$) e uso de álcool/ansiolítico ($p=0,002$) (tabela 5).

Em relação a influência de parâmetros periodontais na QV (tabela 6), observa-se diferença significativa para presença de PE; PS>6mm; NIC>6mm ($p<0,001$); maior índice de placa ($p=0,002$), maior porcentagem de sítios ($p=0,005$) e de dentes com SS ($p=0,006$). Nota-se ainda que houve maior porcentagem de sítios com PS<3mm (41.6%) em indivíduos sem impacto e sítios com PS>6mm em indivíduos com impacto (3,1%) ($p<0,001$). Adicionalmente, maior % de dentes com PS>6mm, (8,1% - $p<0,001$) nos indivíduos com impacto, ocorrendo o mesmo para NIC>6mm [% de sítios (8.4%) e dentes (14.5%) - ($p<0,001$)]. Esses dados demonstram que uma pior condição periodontal clínica influenciou no impacto negativo na OHRQoL dos indivíduos analisados (tabela 6).

Discussão

O presente estudo demonstrou uma associação de risco entre PSO e PE, sendo que indivíduos com APs apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQoL. Observou-se significativamente maior prevalência de PE entre indivíduos com APs (57%) quando comparados aos controles (33,1%). PSO (34,35%) apesar de maior prevalência, a comparação não foi significativa. Indivíduos com APs apresentaram uma chance 2.67 maior para a ocorrência de PE que controles (OR=2,67; $p<0,001$). Adicionalmente, estes indivíduos apresentaram uma condição clínica periodontal significativamente pior, expressa por médias mais altas de IP, SS, PS, NIC, bem como % de sítios com PS 3-6 mm e >6mm.

A alta prevalência de PE em indivíduos com doença psoriásica é reportada em diversos estudos^{12-14,20,29-31}, sendo que a maioria aborda a PSO. A literatura nem sempre categoriza os quadros de PSO e APs separadamente. A maioria dos estudos abordam a PSO e alguns englobam APs^{12-14,19}, e referem em sua discussão às duas categorias de doença de forma única, como “doença psoriásica” ou até mesmo “grupo psoríase”. Esse fato impacta diretamente na possibilidade de entendermos melhor a prevalência de PE, especificamente em APs. No entanto, dentro da literatura disponível, quando avaliado separadamente PSO e APs, a alta prevalência de PE em nosso estudo (57%) em APs é muito semelhante a literatura, como relatado no estudo recente de Mishra *et al.*¹⁸ [APs (58,18%) vs controle (42,72 – $p= 0,042$)]. Ainda, devido a esta lacuna na literatura, é importante ressaltar que novos estudos devem ser direcionados aos indivíduos com APs para melhor elucidar se sua possível maior vulnerabilidade imune, creditada ao fato de maior gravidade de doença psoriásica, o que os coloca em maior risco para PE.

Em relação à pior condição periodontal dos indivíduos com PSO, nossos achados corroboram outros recentes e robustos estudos reportados na literatura.^{12,14,20,29} Nossa definição de “robusta” foi baseada em exames de boca completa, amostras expressivas e critérios bem definidos de PE e doença psoriásica trazendo maior confiabilidade aos achados.

Uma possível associação entre PE e aumento do risco de doenças inflamatórias imunomediadas tem sido cada vez mais reconhecida. Embora o mecanismo biológico que explica o aumento do risco de doença psoriásica entre os

indivíduos com PE seja desconhecido, várias hipóteses vêm sendo propostas. Uma delas está relacionada à patologia compartilhada, já que respostas imunes exageradas à microbiota presente na superfície epitelial são observadas em ambas as condições, sugerindo uma predisposição genética que afeta as células dendríticas e a expressão de receptores toll-like.^{9,16,32,33} Portanto, estas patologias (PE, APs e PSO) são imunomediadas e apresentam caminhos etiopatogênicos similares, envolvendo maior susceptibilidade do indivíduo com deficiência da resposta imune e fatores de risco em comum.

Estudos observacionais também confirmaram achados da associação entre PE e doença psoriásica.^{12,19,20} Entretanto, é válido ressaltar algumas limitações destes estudos, como: (1) uso de dados retrospectivos obtidos de registros médicos^{12,14}; (2) uso de índices periodontais para definição da PE;^{19,29,30} (3) pequenas amostras^{19,29,30} (4) informações autorrelatadas de condições periodontais e PSO^{30,34} e (5) viés de causalidade, pois as doenças compartilham inúmeros fatores de risco (ex: tabagismo e diabetes).^{6,15} Essas limitações podem, em conjunto, ser um fator importante da presença de resultados conflitantes e evidência moderada para associação entre as doenças atualmente.

Este estudo demonstrou que indivíduos com PSO e APs mostraram valores significativamente maiores de IMC, uso de ansiolíticos/antidepressivos e ocorrência de diabetes que controles. Aqueles com PSO apresentaram maior uso de álcool que controles ($p=0,001$), e os com APs maior uso de álcool ($p=0,040$) e de antidepressivos ($p=0,036$) que os indivíduos PSO. Esses dados corroboram achados prévios, uma vez que estas variáveis podem contribuir para ativação de gatilhos sistêmicos levando a alterações imunológicas (exacerbação na expressão de citocinas), distúrbios endócrinos e comportamentais (falta de higiene, tabagismo e outros hábitos deletérios) o que pode predispor à maior susceptibilidade para ambas as doenças.⁴

Ressalta-se que os transtornos de humor, particularmente a depressão, têm sido sugeridos como significativamente mais prevalentes em pacientes com PSO (até 62%) do que na população em geral (4 a 10%).¹⁰ Outras comorbidades de saúde mental, como ansiedade e comportamento e ideação suicida tem sido reportados como mais prevalentes em indivíduos com doença psoriásica.³⁵

Fatores contribuintes para essa maior prevalência tem sido relatados como: (1) impacto físico da doença, com o comprometimento da integridade dérmica e os sintomas como dor, prurido, rigidez articular³⁶; (2) sinais clínicos da doença, como a desfiguração da pele impactar negativa e diretamente na autopercepção sobre o próprio corpo³⁶ e (3) distúrbios psiquiátricos que podem resultar e contribuir para a progressão da doença psoriásica, sugerindo que a mesma e as condições psiquiátricas (ex: depressão), podem ter mecanismos biológicos sobrepostos – explicados por modelo inflamatório.^{10,35}

Diversos estudos tem relatado que a PSO influencia fortemente a QV global dos indivíduos psoriásicos³⁷⁻³⁹ e uma recente revisão sistemática aponta maior prevalência de depressão e ansiedade na APs, demonstrando pior QV desses indivíduos.⁴⁰

Como as evidências sugerem que psoriásicos possuem piores condições bucais, e piores parâmetros periodontais, pode-se estimar que a QV desses indivíduos seja ainda mais negativamente afetada por alterações bucais. A literatura já corrobora o fato das condições bucais, como dor, cáries, mobilidade dental, perda dental terem efeitos negativos no bem-estar dos indivíduos, principalmente naqueles com PE.^{39,41}

Entretanto, até o presente momento, este é o primeiro estudo que aborda a OHRQoL em indivíduos com APs, particularmente direcionado a condição periodontal. Apenas um estudo recente⁴², avaliou a OHRQoL em PSO. Os autores relataram uma associação de risco entre PSO e PE, sendo que indivíduos com as duas doenças apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQOL. Adicionalmente, gravidade de PE e da PSO aumentaram expressivamente estes efeitos negativos.

Assim, a hipótese proposta no estudo de que indivíduos com APs e PE apresentariam piores indicadores de OHRQOL foi confirmada. Nossos resultados demonstraram que o grupo APs apresentou significativamente maior média de impacto na OHRQoL ($p=0,011$) que os controles. Ainda, foi identificado uma diferença significativa entre indivíduos APs e PSO, que possuem maior média de altos escores de OIDP, quando comparados aos controles ($p<0,001$).

Altos escores de OIDP indicam pior QV. Esses dados reforçam a literatura existente, embora escassa, do impacto da doença psoriásica na OHRQoL.^{39,42}

Avaliando ainda a QV e parâmetros periodontais, observa-se maior percentual de indivíduos com impacto na QV naqueles com PE (45,8%) quando comparado àqueles sem PE (28,7%). Dessa forma, nossos achados corroboram os achados de impactos negativos da PE na OHRQoL, reforçando a literatura que aponta que piores condições periodontais afetam negativa e significativamente as atividades rotineiras dos indivíduos. Ainda, a literatura relata estudos que também utilizaram o OIDP como forma de avaliação^{41–44} enquanto outros utilizaram outros instrumentos, como o questionário *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14).^{45,46}

Algumas limitações devem ser atribuídas ao presente estudo. A principal delas sendo inerente ao estudo caso-controle que devido a temporalidade não demonstra o nexo de causalidade: com nossos dados não é possível determinar se a PE levou a uma maior susceptibilidade à doença psoriásica, ou se os indivíduos com doença psoriásica desenvolvem mais PE. Ainda, desfechos relatados pelos pacientes (PROMs) como a aplicação do questionário em forma de entrevista pode ter potencial viés do entrevistador, porém a extensa graduação do impacto [de 0 (nulo) a 5(máximo)] tende a minimizar este efeito.

Por outro lado, vantagens também podem ser citadas como (i) alto número de indivíduos na amostra, aumentando o poder estatístico do estudo, já que a PSO apresenta baixa prevalência, dificultando a obtenção de grandes amostras; (ii) diagnóstico de PSO e APs por médicos especializados; (iii) exame periodontal de boca completa com robusto critério de definição de PE, pois é reconhecido que a qualidade do dado periodontal e os critérios para definição de PE impactam fortemente os resultados dos estudos de associação⁴⁷ e (iv) metodologia uniforme de avaliação clínica e aplicação de questionário. Entretanto, apontamos a necessidade de estudos adicionais, em diferentes populações, com diferentes desenhos de estudo para ampliar nosso conhecimento sobre a OHRQoL em indivíduos com doença psoriásica.

Assim, nosso estudo pode ser considerado um importante ponto inicial para investigações na OHRQoL dos indivíduos com APs e na associação entre PE e

doença psoriásica, ressaltando a inclusão da PE como mais uma comorbidade importante associada principalmente a APs, e da necessidade de atenção à condição bucal e seus impactos na OHRQoL desses indivíduos que já apresentam maior vulnerabilidade físico-emocional tanto por cirurgiões-dentistas e médicos.

É válido ressaltar que periodontistas e dermatologistas devem ampliar sua visão clínica, examinando a cavidade oral e as lesões dermatológicas, propiciando uma visão holística do indivíduo. A interação multidisciplinar é desejável para melhorar o impacto dessas doenças na QV dos indivíduos com doença psoriásica e PE.

Conclusão

Este estudo demonstrou os impactos negativos da PE na OHRQoL dos indivíduos analisados, sendo que indivíduos com PSO e principalmente APs e periodontite apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQoL.

Conflito de interesse e financiamento

Os autores declaram que não há conflitos de interesse. Este estudo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Brasil (Bolsas de pesquisa em produtividade nº 307034/2015-1; nº 307024/2015-6 e fomento nº 40215 /2016-4).

Referências

1. 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;45:149–61. DOI: [10.1111/jcpe.12945](https://doi.org/10.1111/jcpe.12945)
2. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* . 2014; 64:57–80. DOI: [10.1111/prd.12002](https://doi.org/10.1111/prd.12002)
3. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 2:20(14). DOI: [10.3390/ijms20143394](https://doi.org/10.3390/ijms20143394)
4. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S8–19. DOI: [10.1111/jcpe.12064](https://doi.org/10.1111/jcpe.12064)
5. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47:268–88. DOI: [10.1111/jcpe.13189](https://doi.org/10.1111/jcpe.13189)
6. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Wetter DA. Periodontitis and risk of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;3:857–62. DOI: [10.1111/jdv.14051](https://doi.org/10.1111/jdv.14051)
7. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020; 28;369. DOI: [10.1136/bmj.m1590](https://doi.org/10.1136/bmj.m1590)
8. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:28–34. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.003)
9. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD open*. 2017;3:e000588. DOI: [10.1136/rmdopen-2017-000588](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000588)
10. Dowlathshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* . 2014;134:1542–51. DOI: [10.1038/jid.2013.508](https://doi.org/10.1038/jid.2013.508)
11. Fleming P, Bai JW, Pratt M, Sibbald C, Lynde C, Gulliver WP. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis : a systematic review of observational studies and clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;798–807. DOI: [10.1111/jdv.13891](https://doi.org/10.1111/jdv.13891)
12. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:288–93. DOI: [10.1111/jdv.13814](https://doi.org/10.1111/jdv.13814)
13. Mishra S, Johnson L, Agrawal S, Rajput S. Assessment of Periodontal

- status in Patients with Psoriatic Arthritis: A retrospective, case-control study. *J Clin Exp Dent*. 2021;13:776–83. DOI: [10.4317/jced.58125](https://doi.org/10.4317/jced.58125)
14. Su NY, Huang JY, Hu CJ, Yu HC, Chang YC. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *PeerJ*. 2017;5:e4064. DOI: [10.7717/peerj.4064](https://doi.org/10.7717/peerj.4064)
 15. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022;28:33–43. DOI: [10.1111/odi.13617](https://doi.org/10.1111/odi.13617)
 16. Dalmády S, Kemény L, Antal M, Gyulai R. Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. Vol. 16, Expert Review of Clinical Immunology. *Expert Review of Clinical Immunology*; 2020;101–8. DOI: [10.1080/1744666X.2019.1700113](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1700113)
 17. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:127–33. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000147](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000147)
 18. Mishra S, Johnson L, Agrawal S, Rajput S. Assessment of Periodontal status in Patients with Psoriatic Arthritis: A retrospective, case-control study. *J Clin Exp Dent*. 2021; 13:776–83. DOI: [10.4317/jced.58125](https://doi.org/10.4317/jced.58125)
 19. Polineni S, Gopinath H, Ramani JR, et al. The association of psoriasis and psoriatic arthritis with periodontitis: A hospital-based case-control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;0:1–5. DOI: [10.25259/IJDVL.331.2022](https://doi.org/10.25259/IJDVL.331.2022)
 20. Mendes VS, Cota LOM, Costa AA, Oliveira AMSD, Costa FO. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. *J Periodontol*. 2019;1–9. DOI: [10.1002/JPER.18-0394](https://doi.org/10.1002/JPER.18-0394)
 21. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol*. 2004;75:839–43. DOI: [10.1902/jop.2004.75.6.839](https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.6.839)
 22. American Diabeter Association (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41:S13–27. DOI: [10.2337/dc18-S002](https://doi.org/10.2337/dc18-S002)
 23. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol*. 2000;71:743–51. DOI: [10.1902/jop.2000.71.5.743](https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5.743)
 24. Adulyanon S, Vourapukjaru J, Sheiham A. Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1996;24:385–9. DOI: [10.1111/j.1600-0528.1996.tb00884.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1996.tb00884.x)
 25. Abegg C, Fontanive VN, Tsakos G, Davoglio RS, de Oliveira MMC. Adapting and testing the oral impacts on daily performances among adults and elderly in Brazil. *Gerodontology*. 2015;32:46–52. DOI: [10.1111/ger.12051](https://doi.org/10.1111/ger.12051)

26. Silness J, L  e H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121–35. DOI: [10.3109/00016356408993968](https://doi.org/10.3109/00016356408993968)
27. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238–44. DOI: [10.1159/000250839](https://doi.org/10.1159/000250839)
28. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73. DOI: [10.1002/art.21972](https://doi.org/10.1002/art.21972)
29. Fadel HT, Flytstr  m I, Calander AM, Bergbrant IM, Heijl L, Birkhed D. Profiles of Dental Caries and Periodontal Disease in Individuals With or Without Psoriasis. *J Periodontol*. 2013;84:477–85. DOI: [10.1902/jop.2012.120119](https://doi.org/10.1902/jop.2012.120119)
30. Lazaridou E, Tsirikoni A, Fotiadou C, et al. Association of chronic plaque psoriasis and severe periodontitis: a hospital based case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:967–72. DOI: [10.1111/j.1468-3083.2012.04615.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04615.x)
31. Moura MF, Cota LOM, Silva TA, et al. Clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal treatment in individuals with rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Odontology*. 2021;109:484–93. DOI: [10.1007/s10266-020-00566-0](https://doi.org/10.1007/s10266-020-00566-0)
32. Sabat R, Philipp S, H  flich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007; 16:779–98. DOI: [10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x)
33. Sharma A, Raman A, Pradeep A. Association of chronic periodontitis and psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. *Oral Dis*. 2015; 21:314–9. DOI: [10.1111/odi.12271](https://doi.org/10.1111/odi.12271)
34. Nakib S, Han J, Li T, Joshipura K, Qureshi AA. Periodontal disease and risk of psoriasis among nurses in the United States. *Acta Odontol Scand*. 2013;71:1423–9. DOI: [10.3109/00016357.2013.766360](https://doi.org/10.3109/00016357.2013.766360)
35. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1999–2009. DOI: [10.1111/jdv.14460](https://doi.org/10.1111/jdv.14460)
36. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PCM, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol*. 2007;156:1346–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07916.x.
37. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;18–23. DOI: [10.1136/ard.2004.033217](https://doi.org/10.1136/ard.2004.033217)
38. Palijan T   arkovi, Kovaevi D, Vlastelica M, Dadi-Hero E, Sarilar M. Quality

- of life of persons suffering from schizophrenia, psoriasis and physical disabilities. *Psychiatr Danub*. 2017;29:60–5. DOI: [10.24869/psyd.2017.60](https://doi.org/10.24869/psyd.2017.60)
39. Salman A, Yucelten AD, Sarac E, Saricam MH, Perdahl-fis N. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families : a cross-sectional study. *Ann Bras Dermatology*. 2018;93:819–23. doi: [10.1590/abd1806-4841.20186981](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186981)
 40. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:967–73. doi: 10.1111/1756-185X.13553.
 41. Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Kressin NR. Oral health-related quality of life of periodontal patients. *J Periodontal Res*. 2007;42:169–76. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0765.2006.00930.x>
 42. Costa AA, Cota LOM, Mendes VS, Oliveira AMSD, Cyrino RM, Costa FO. Periodontitis and the impact of oral health on the quality of life of psoriatic individuals: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2021;25:2827–36. doi: 10.1007/s00784-020-03600-1
 43. Needleman I, McGrath C, Floyd P, Biddle A. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. *J Clin Periodontol*. 2004;31:454–7. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.2004.00498.x>
 44. Wandera MN, Engebretsen IM, Rwenyonyi CM, Tumwine J, Åstrøm AN. Periodontal status, tooth loss and self-reported periodontal problems effects on oral impacts on daily performances, ODP, in pregnant women in Uganda: A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:89. doi: 10.1186/1477-7525-7-89.
 45. Borges T de F, Regalo SC, Taba M, Siéssere S, Mestriner W, Semprini M. Changes in Masticatory Performance and Quality of Life in Individuals With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84:325–31. doi: 10.1902/jop.2012.120069
 46. Llanos AH, Benítez Silva CG, Ichimura KT, et al. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*. 2018;32:e006. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006.
 47. Costa FO, Guimarães AN, Cota LOM, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci*. 2009;51:199–206. doi: 10.2334/josnurd.51.19.

TABELAS

Tabela 1. Análise comparativa de variáveis de interesse nos grupos estudados.

Variáveis	Grupo			A-B		A-C		B-C	
	Controle (A) (n = 359)	Psoríase (B) (n = 210)	Artrite psoriásica (C) (n = 86)	p	OR IC (95%)	p	OR IC (95%)	p	OR IC (95%)
Sexo									
Feminino	225 (62,7%)	128 (61,0%)	48 (55,81%)	0,683*	1	0,984*	1	0,768*	1
Masculino	134 (37,3%)	82 (39,0%)	38 (44,19%)		1,08 (0,76; 1,53)		1,00 (0,61; 1,62)		0,93 (0,55; 1,55)
Idade (anos)									
Média ± d.p.	47,5 ± 5,1	49,7 ± 4,2	48,8 ± 4,3	<0,001‡	NA	0,011‡	NA	0,840‡	NA
Renda									
1-2 SM	146 (40,7%)	84 (40,0%)	33 (38,4%)	0,439*	1	0,926*	1	0,636*	1
3-4 SM	129 (35,9%)	85 (40,5%)	32 (37,2%)		1,15 (0,78; 1,68)		1,10 (0,64; 1,88)		0,96 (0,54; 1,7)
5 SM ou mais	84 (23,4%)	41 (19,5%)	21 (24,4%)		0,85 (0,54; 1,34)		1,11 (0,6; 2,03)		1,3 (0,67; 2,53)
Nível educacional									
< 8 anos	248 (69,1%)	144 (68,6%)	55 (64,0%)	0,899*	1	0,360*	1	0,442*	1
> 8 anos	111 (30,9%)	66 (31,4%)	31 (36,0%)		1,02 (0,71; 1,48)		1,26 (0,77; 2,06)		1,23 (0,73; 2,08)
Tabagismo									
Não	314 (87,5%)	183 (87,1%)	69 (80,2%)	0,911*	1	0,082*	1	0,129*	1
Sim	45 (12,5%)	27 (12,9%)	17 (19,8%)		1,03 (0,62; 1,72)		1,72 (0,93; 3,18)		1,67 (0,86; 3,25)
Uso de álcool									
Não	159 (44,3%)	93 (44,3%)	27 (31,4%)	0,999*	1	0,029*	1	0,040*	1
Sim	200 (55,7%)	117 (55,7%)	59 (68,6%)		1,00 (0,71; 1,41)		1,74 (1,05; 2,87)		1,74 (1,02; 2,95)
Uso de fio dental									
Não	200 (56,0%)	122 (58,1%)	51 (59,3%)	0,660*	1	0,582*	1	0,848*	1
Sim	157 (44,0%)	88 (41,9%)	35 (40,7%)		0,92 (0,65; 1,30)		0,87 (0,54; 1,41)		0,95 (0,57; 1,58)
Escovação									
1 vez	12 (3,3%)	10 (4,8%)	6 (7,0%)	0,638*	1	0,303*	1	0,741†	1
2 vezes	104 (29,1%)	63 (30,0%)	25 (29,1%)		0,73 (0,30; 1,78)		0,48 (0,16; 1,41)		0,66 (0,22; 2,01)
3 ou 4 vezes	242 (67,6%)	137 (65,2%)	55 (64,9%)		0,68 (0,29; 1,61)		0,82 (0,59; 1,14)		0,88 (0,59; 1,29)
Uso de antidepressivo									
Não	320 (89,9%)	172 (81,9%)	61 (70,9%)	0,006*	1	<0,001*	1	0,036*	1
Sim	36 (10,1%)	38 (18,1%)	25 (29,1%)		1,96 (1,20; 3,21)		3,64 (2,04; 6,5)		1,86 (1,04; 3,32)

Uso de ansiolítico									
Não	306 (86,4%)	161 (77,8%)	65 (75,6%)	0,008*	1	0,013*	1	0,684*	1
Sim	48 (13,6%)	46 (22,2%)	21 (24,4%)		1,82 (1,16; 2,85)		2,06 (1,15; 3,67)		1,13 (0,63; 2,04)
Diabetes									
Não	333 (93,0%)	180 (85,7%)	71 (82,6%)	0,004*	1	0,002*	1	0,492*	1
Sim	25 (7,0%)	30 (14,3%)	15 (17,4%)		2,22 (1,27; 3,89)		2,81 (1,41; 5,61)		1,27 (0,64; 2,5)
IMC									
Média ± d.p.	24,8 ± 1,8	25,8 ± 2,2	26,6 ± 3,1	<0,001‡	NA	<0,001‡	NA	0,055‡	NA
Qualidade de vida									
Média ± d.p.	3,3 ± 6,4	12,6 ± 25,5	14,6 ± 27,0	0,052§	NA	0,011§	NA	0,322§	NA
Qualidade de vida									
Sem impacto	243 (67,7%)	134 (63,8%)	49 (57,0%)			0,060*		0,272*	
Com impacto	116 (32,3%)	76 (36,2%)	37 (43,0%)	0,345*	1		1		1
					1,19 (0,83; 1,70)		1,58 (0,98; 2,56)		1,33 (0,8; 2,22)

Teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher (†), teste t de Student (‡) e teste Mann-Whitney (§). Valores significativos em negrito.

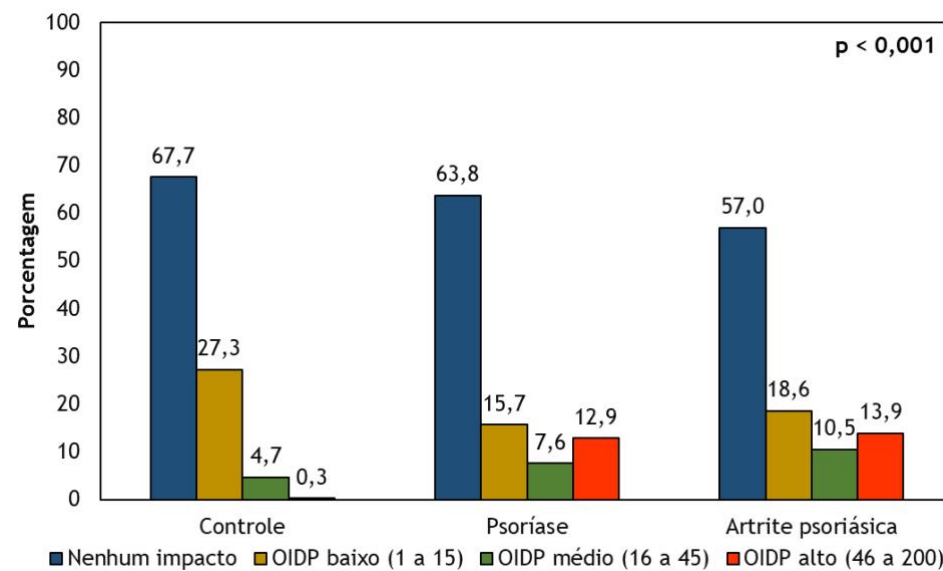
Tabela 2. Parâmetros periodontais dos grupos estudados.

Variáveis	Grupo			A-B		A-C		B-C	
	Controle (A) (n = 359)	Psoríase (B) (n = 210)	Artrite psoriásica (C) (n = 86)	p	OR IC (95%)	p	OR IC (95%)	p	OR IC (95%)
Periodontite									
Não	240 (66,9%)	138 (65,7%)	37 (43,0%)	0,781*	1	<0,001*	1	<0,001*	1
Sim	119 (33,1%)	72 (34,3%)	49 (57,0%)		1,05 (0,73; 1,51)		2,67 (1,65; 4,32)		2,54 (1,52; 4,24)
Número de dentes									
Média ± d.p.	23,9 ± 2,9	23,9 ± 3,0	24,3 ± 2,8	0,824***	NA	0,385***	NA	0,365***	NA
PS									
[nº de sítios (%)]									
≤ 3 mm	17.004 (49,4%)	6.198 (30,9%)	2.396 (28,7%)		1				
4 a 6 mm	16.547 (48,1%)	13.482 (67,2%)	5.706 (68,3%)	<0,001*	2,24 (2,15; 2,32)	<0,001*	1	<0,001*	1
> 6 mm	862 (2,5%)	376 (1,9%)	250 (3,0%)		1,20 (1,06; 1,36)		2,45 (2,32; 2,58)		1,09 (1,03; 1,16)
PS									
[nº de dentes (%)]									
≤ 3 mm	2.983 (34,7%)	1.027 (20,5%)	360 (17,2%)		1		2,06 (1,78; 2,38)		1,72 (1,46; 2,03)
4 a 6 mm	5.112 (59,4%)	3.729 (74,4%)	1.554 (74,4%)	<0,001*	2,12 (1,95; 2,3	<0,001*	1	<0,001*	1
> 6 mm	508 (5,9%)	258 (5,1%)	174 (8,3%)		1,48 (1,25; 1,74)		2,52 (2,23; 2,85)		1,19 (1,04; 1,36)
PS (mm)									
							2,84 (2,31; 3,48)		1,92 (1,53; 2,41)
Média ± d.p.	2,9 ± 0,6	3,3 ± 0,7	3,5 ± 0,8	<0,001†	NA	<0,001†	NA	0,004†	NA
NIC									
[nº de sítios (%)]									
≤3 mm	2.640 (7,7%)	2.067 (10,3%)	631 (7,6%)		1		1		1
4 a 6 mm	30.453 (88,5%)	17.284 (86,2%)	7234 (86,6%)	<0,001*	0,72 (0,68; 0,77)	<0,001*	0,99 (0,91; 1,09)	<0,001*	1,37 (1,25; 1,51)
> 6 mm	1315 (3,8%)	713 (3,6%)	487 (5,8%)		0,69 (0,62; 0,77)		1,55 (1,35; 1,77)		2,24 (1,93; 2,59)
NIC									
[nº de dentes (%)]									
≤ 3 mm	219 (2,5%)	174 (3,5%)	37 (1,8%)		1	<0,001*	1	<0,001*	1
4 a 6 mm	7.583 (88,1%)	4.336 (86,5%)	1.701 (81,5%)	0,002*	0,72 (0,59; 0,88)		1,33 (0,93; 1,89)		1,84 (1,29; 2,64)
> 6 mm	800 (9,3%)	506 (10,1%)	350 (16,8%)						

NIC (mm)					0,80 (0,63; 1,00)		2,59 (1,79; 3,75)		3,25 (2,22; 4,76)
Média ± d.p.	3,4 ± 0,7	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,6	<0,001[†]	NA	<0,001[†]	NA	0,004[†]	NA
% superfícies com sangramento									
Média ± d.p.	39,7 ± 14,4	43,7 ± 17,5	50,9 ± 15,8	0,034[†]	NA	<0,001[†]	NA	<0,001[†]	NA
% dentes com sangramento									
Média ± d.p.	62,1 ± 19,3	61,7 ± 16,8	68,0 ± 16,2	0,821 [†]	NA	0,007[†]	NA	0,002[†]	NA
Índice de placa									
Média ± d.p.	39,4 ± 11,1	40,6 ± 10,0	44,9 ± 11,3	0,101 [†]	NA	<0,001[†]	NA	0,001[†]	NA

Teste Qui-quadrado (*), teste t de Student (†). (PS) Profundidade de sondagem, (NIC) Nível clínico de inserção. Valores significativos em negrito.

Figura 1: Estratificação dos escores de OIDP entre os grupos



n= 655, *teste Qui-quadrado. Nota: Quanto maior OIDP, pior a qualidade de vida.

Tabela 3. Comparação entre os grupos em relação à frequência e gravidade para cada item do OIDP

OIDP	Controle		Psoríase		Artrite psoriásica	
	-PE	+PE	-PE	+PE	-PE	+PE
Frequência						
Comer	0,46 (0,35; 0,58)	0,47 (0,29; 0,67)	0,43 (0,30; 0,57)	2,10 (1,60; 2,58)	0,59 (0,33; 0,86)	1,78 (1,16; 2,39)
Falar	0,04 (0,01; 0,08)	0,22 (0,13; 0,32)	0,07 (0,03; 0,12)	1,40 (0,97; 1,87)	0,05 (0,00; 0,14)	0,94 (0,45; 1,43)
Limpar os dentes	0,30 (0,21; 0,40)	0,52 (0,34; 0,72)	0,30 (0,18; 0,43)	2,17 (1,72; 2,65)	0,32 (0,08; 0,59)	1,41 (0,84; 1,98)
Sorrir	0,33 (0,24; 0,43)	0,11 (0,03; 0,21)	0,10 (0,05; 0,17)	0,42 (0,17; 0,75)	0,19 (0,08; 0,32)	0,76 (0,33; 1,29)
Dormir	0,00 (0,00; 0,00)	0,22 (0,11; 0,35)	0,02 (0,10; 0,33)	0,72 (0,39; 1,11)	0,27 (0,05; 0,51)	0,65 (0,24; 1,06)
Manter o estado emocional	0,01 (0,00; 0,04)	0,34 (0,18; 0,53)	0,19 (0,09; 0,30)	0,67 (0,31; 1,04)	0,16 (0,00; 0,38)	0,18 (0,00; 0,47)
Atividades	0,01 (0,00; 0,03)	0,08 (0,03; 0,13)	0,09 (0,03; 0,17)	0,25 (0,07; 0,49)	0,30 (0,05; 0,57)	0,24 (0,00; 0,57)
Lazer	0,18 (0,12; 0,24)	0,17 (0,09; 0,25)	0,23 (0,14; 0,33)	0,72 (0,39; 1,12)	0,51 (0,27; 0,78)	0,37 (0,08; 0,73)
Gravidade						
Comer	0,57 (0,45; 0,7)	0,61 (0,43; 0,82)	0,49 (0,28; 0,70)	2,10 (1,63; 2,57)	0,86 (0,43; 1,38)	1,59 (1,04; 2,16)
Falar	0,03 (0,00; 0,06)	0,38 (0,24; 0,54)	0,38 (0,24; 0,56)	1,40 (0,97; 1,87)	0,49 (0,22; 0,81)	1,04 (0,53; 1,53)
Limpar os dentes	0,20 (0,12; 0,28)	0,61 (0,41; 0,81)	0,28 (0,16; 0,42)	2,03 (1,60; 2,50)	0,32 (0,08; 0,65)	1,22 (0,73; 1,71)
Sorrir	0,45 (0,34; 0,57)	0,17 (0,07; 0,30)	0,38 (0,22; 0,54)	0,44 (0,17; 0,78)	0,41 (0,14; 0,73)	0,65 (0,24; 1,14)
Dormir	0,00 (0,00; 0,00)	0,25 (0,12; 0,39)	0,09 (0,02; 0,17)	0,69 (0,36; 1,07)	0,24 (0,03; 0,49)	0,65 (0,24; 1,06)
Manter o estado emocional	0,03 (0,00; 0,06)	0,42 (0,26; 0,60)	0,20 (0,10; 0,33)	0,61 (0,28; 0,94)	0,35 (0,11; 0,65)	0,16 (0,00; 0,41)
Atividades	0,01 (0,00; 0,03)	0,14 (0,07; 0,24)	0,17 (0,07; 0,30)	0,33 (0,11; 0,61)	0,11 (0,00; 0,27)	0,24 (0,00; 0,57)
Lazer	0,30 (0,19; 0,40)	0,37 (0,22; 0,52)	0,17 (0,06; 0,30)	0,93 (0,56; 1,38)	0,24 (0,05; 0,49)	0,78 (0,33; 1,22)

*Intervalo Bootstrap. Os valores sinalizados em negrito indicam a não sobreposição dos ICs comparando os grupos com e sem doença periodontal – ou seja, os que possuem diferenças significativas.

Tabela 4. Influência dicotômica de variáveis de interesse na qualidade de vida

*Teste Qui-Quadrado e Teste t de Student. (SM) Salário mínimo. Valores significativos em

Variáveis	Qualidade de vida		p
	Sem impacto (n = 426)	Com impacto (n = 229)	
Diabetes			
Sim	40 (57,1%)	30 (42,9%)	0,146*
Não	385 (65,9%)	199 (34,1%)	
IMC			
Média $\pm$ d.p.	25,3 $\pm$ 2,2	25,5 $\pm$ 2,3	0,253†
Tabagismo			
Sim	59 (66,3%)	30 (33,7%)	0,790*
Não	367 (64,8%)	199 (35,2%)	
Uso de álcool			
Sim	222 (59,0%)	154 (41,0%)	<0,001*
Não	204 (73,1%)	75 (26,9%)	
Uso de fio dental			
Sim	179 (63,9%)	101 (36,1%)	0,642*
Não	245 (65,7%)	128 (34,3%)	
Escovação			
1 vez	16 (57,1%)	12 (42,9%)	0,270*
2 vezes	118 (61,5%)	74 (38,5%)	
3 vezes	291 (67,1%)	143 (32,9%)	
Uso de antidepressivo			
Sim	63 (63,6%)	36 (36,4%)	0,779*
Não	360 (65,1%)	193 (34,9%)	
Uso de ansiolítico			
Sim	58 (50,4%)	57 (49,6%)	<0,001*
Não	360 (67,7%)	172 (32,3%)	
Sexo			
Feminino	274 (67,3%)	133 (32,7%)	0,116*
Masculino	152 (61,3%)	96 (38,7%)	
Idade (anos)			
Média $\pm$ d.p.	48,4 $\pm$ 5,0	48,2 $\pm$ 4,4	0,645**
Renda			
1-2 SM	166 (63,1%)	97 (36,9%)	0,069*
3-4 SM	173 (70,3%)	73 (29,7%)	
5 SM ou mais	87 (59,6%)	59 (40,4%)	
Nível educacional			
< 8 anos	300 (67,1%)	147 (32,9%)	
> 8 anos	126 (60,6%)	82 (39,4%)	
Tabagismo			
Sim	59 (66,3%)	30 (33,7%)	0,102*
Não	367 (64,8%)	199 (35,2%)	0,790*
Periodontite			
Sim	130(30,5%)	110 (48,0%)	<0,001*
Não	296 (69,5%)	119 (52%)	
Grupo			
Controle PE+	74 (62,2%)	45 (37,8%)	0,121
Artrite Psoriásica +PE	27 (55,1%)	22 (44,9%)	0,826
Psoríase PE+	29 (40,3%)	43 (59,7%)	<0,001

negrito.

Tabela 5. Regressão logística das variáveis de interesse associados à impactos na qualidade de vida

Variáveis	Modelo cheio			Modelo final		
	β	p	OR (IC _{95%})	β	p	OR (IC _{95%})
Sexo (Ref. Feminino)						
Masculino	0,21	0,247	1,23 (0,87; 1,74)			
Renda (Ref. 3 a 4 SM)						
1 a 2 SM	0,24	0,222	1,28 (0,86; 1,89)	0,27	0,164	1,32 (0,89; 1,94)
5 SM ou mais	0,58	0,011	1,78 (1,14; 2,80)	0,57	0,011	1,78 (1,14; 2,77)
Nível educacional (ref. < 8 anos)						
> 8 anos	0,39	0,038	1,47 (1,02; 2,13)			
Uso de álcool (Ref. Não)						
Sim	0,53	0,004	1,69 (1,19; 2,42)	0,56	0,002	1,74 (1,23; 2,47)
Uso de ansiolítico (Ref. Não)						
Sim	0,72	0,001	2,05 (1,32; 3,18)	0,66	0,002	1,93 (1,26; 2,95)
Diabetes (Ref. Não)						
Sim	0,44	0,112	1,55 (0,90; 2,66)			
IMC	-0,03	0,531	0,97 (0,90; 1,06)			
Grupo (Ref. Controle)						
Psoríase	0,12	0,537	1,13 (0,77; 1,67)			
Artrite psoriásica	0,15	0,586	1,16 (0,68; 1,96)			
Periodontite (Ref. Não)						
Sim	0,66	< 0,001	1,93 (1,34; 2,78)	0,65	< 0,001	1,92 (1,36; 2,71)

Teste de Hosmes-Lemeshow ($p = 0,170$) / AOC = 0,645 / Sensibilidade = 0,245 / Especificidade = 0,938 / Pseudo R2 = 9,3%.. (SM) Salário mínimo. Valores significativos em negrito

Tabela 6. Análise de associação entre qualidade de vida e os parâmetros periodontais

Variáveis	Qualidade de vida		p
	Sem impacto (n = 426)	Com impacto (n = 229)	
Periodontite			
Sim	130 (54,2%)	110 (45,8%)	< 0,001*
Não	296 (71,3%)	119 (28,7%)	
Número de dentes			
Média ± d.p.	23,9 ± 3,0	24,1 ± 2,7	0,558†
PS [nº de sítios (%)]			
≤ 3 mm	16.967 (41,6%)	8.631 (39,1%)	< 0,001*
4 a 6 mm	22.959 (56,4%)	12.776 (57,8%)	
> 6 mm	803 (2,0%)	685 (3,1%)	
PS [nº de dentes (%)]			
≤ 3 mm	2.932 (28,8%)	1.438 (26,0%)	< 0,001*
4 a 6 mm	6.755 (66,3%)	3.640 (65,9%)	
> 6 mm	495 (4,9%)	445 (8,1%)	
PS (mm)			
Média ± d.p.	3,0 ± 0,6	3,2 ± 0,8	< 0,001†
NIC [nº de sítios (%)]			SI < CI
≤ 3 mm	3.626 (8,9%)	276 (2,7%)	< 0,001*
4 a 6 mm	35.785 (87,8%)	9.050 (88,9%)	
> 6 mm	1.325 (3,3%)	858 (8,4%)	
NIC [nº de dentes (%)]			
≤ 3 mm	276 (2,7%)	154 (2,8%)	< 0,001*
4 a 6 mm	9.050 (88,9%)	4.570 (82,8%)	
> 6 mm	858 (8,4%)	798 (14,5%)	
NIC (mm)			
Média ± d.p.	3,6 ± 0,7	3,8 ± 0,8	< 0,001†
% superfícies com sangramento			
Média ± d.p.	41,2 ± 15,7	44,8 ± 16,6	0,005†
% dentes com sangramento			
Média ± d.p.	61,4 ± 18,3	65,3 ± 17,9	0,006†
Índice de placa			
Média ± d.p.	39,7 ± 10,7	41,9 ± 11,2	0,002†

Teste Qui-quadrado (*) e teste Mann-Whitney (†). (PS) Profundidade de sondagem, (NIC) Nível clínico de inserção. Valores significativos em negrito

6.2 ARTIGO 2 -

Achados imunológicos e microbiológicos em indivíduos com artrite psoriásica, psoríase e periodontite

Número de Palavras: 3.613

Tabelas: 4

Referências: 50

Resumo

Evidências crescentes sugerem uma associação entre psoríase (PSO), artrite psoriásica (APs) e periodontite (PE), como sugerido para outras doenças sistêmicas. Este estudo teve como objetivo avaliar os níveis de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (por meio de qPCR) e quantificar os biomarcadores salivares RANKL, OPG, Survivina e IL-17 (por meio de ELISA) em indivíduos com PSO e APs, comparados a não psoriásicos com e sem PE. A partir de um estudo caso-controle prévio com 655 participantes, 192 indivíduos não-fumantes e não-diabéticos foram selecionados aleatoriamente, pareados por gênero e alocados em 6 grupos (controle, PSO e APs, com e sem PE; n=32 por grupo). Os resultados revelaram maiores contagens de *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola* nos grupos com PE em comparação sem PE ($p<0,05$). Maiores contagens destes periodontopatógenos foram observadas no grupo APs com PE seguidos de PSO com PE quando comparados aos controles. Adicionalmente, houve diferenças intergrupos significativas nos níveis de RANKL ($p=0,039$), IL-17 e survivina ($p<0,001$) (APs>PSO>Controles). Em indivíduos com APs e PE os níveis de OPG, IL-17 e Survivina foram significativamente maiores do que em APs sem PE. Correlações positivas entre RANK-L, IL-17 e Survivina e negativas para OPG, foram observadas em relação a todos parâmetros clínicos periodontais analisados ($p<0,001$). Concluiu-se que indivíduos com doença psoriásica e PE apresentaram significativamente piores condições microbiológicas e maiores níveis dos biomarcadores estudados, sendo estes resultados ainda mais expressivos em indivíduos com APs e PE.

Palavras-Chave: Psoríase, Artrite Psoriásica, Periodontite, microbiologia, citocinas

Introdução

A periodontite (PE) é caracterizada por uma inflamação, mediada pelo hospedeiro, microbiologicamente associada, resultando na perda da inserção periodontal.¹ Considerando sua patogênese complexa, a suscetibilidade à PE está relacionada aos distúrbios polimicrobianos que resultam em disbiose e à resposta inflamatória e imune do indivíduo (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). Nos últimas décadas, surgiram evidências consideráveis sobre efeitos potenciais da PE em (e sua associação com) doenças sistêmicas como alterações endócrinas, cardíacas, neurodegenerativas e desordens autoimunes (LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017).

A psoríase (PSO) é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por inflamação da derme e epiderme. A artrite psoriásica (APs) é uma doença inflamatória crônica que tem sido definida como artrite inflamatória, geralmente soronegativa para fator reumatóide, associada à PSO e caracterizada por reabsorção óssea extensa (GLADMAN *et al.*, 2005). Evidências crescentes apoiam a associação entre PSO, APs e múltiplas comorbidades (SHAH *et al.*, 2017), incluindo obesidade, síndrome metabólica, doença cerebrovascular, ansiedade e depressão (FLEMING *et al.*, 2017; HEDEMANN *et al.*, 2022) e PE (EGEBERG *et al.*, 2017; MISHRA *et al.*, 2021; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017).

A hipótese de associação entre as doenças é que a PE pode exercer um papel direto e indireto no desenvolvimento ou exacerbação da doença psoriásica, pois ambas consistem em uma complexa interrelação entre os tipos celulares dos sistemas imunes inato e adquirido, fatores imunológicos produzidos por células T, pelo eixo IL-23/IL-17, e por compartilharem fatores de risco (ex: diabetes e tabagismo) (MEASE, 2015; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017; ZHANG *et al.*, 2022).

É bem reconhecido que a artrite reumatoide (AR) e a PE compartilham muitas características patológicas comuns, como inflamação crônica induzida por citocinas pró-inflamatórias e destruição dos tecidos conjuntivo e ósseo (LI *et al.*, 2018). Além disso, resultados anteriores evidenciam uma relação entre a presença de inflamação associada a patógenos periodontais e o desenvolvimento de AR (BARTOLD; MARIOTTI, 2017). Assim, patógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,

Porphyromonas gingivalis, *Tarenella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, são fontes de repetidas bacteremias sistêmicas transitórias, aumentando a suscetibilidade à AR através da disseminação da inflamação (LI *et al.*, 2018)

A *P. gingivalis*, comumente elevada na PE, ainda poderia citrulinar proteínas/peptídeos em particular, induzindo resposta autoimune e aumentando a suscetibilidade dos indivíduos à AR. Esse fato pode ser devido a anticorpos contra proteínas/peptídeos citrulinados serem um achado sorológico comum tanto na AR quanto na PE. (DE PABLO *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2018)

Ambos os microbiomas intestinal e cutâneo desregulados têm sido encontrados em associação com a doença psoriásica. No entanto, o papel do microbioma intestinal na patogênese da doença psoriásica e a associada resposta imune tem sido emergente alvo de pesquisa, incluindo avaliar os potenciais efeitos do microbioma como alvo terapêutico (HIDALGO-CANTABRANA *et al.*, 2019; MYERS *et al.*, 2019; OLEJNICZAK-STARUCH *et al.*, 2021; SCHER *et al.*, 2015). Até o presente momento o papel do microbioma oral na doença psoriásica ainda não foi estudado.

Adicionalmente, há ainda a plausibilidade biológica baseada no conceito da exarcebação da inflamação pela ação de citocinas e o microbioma periodontal contribuírem para a carga inflamatória sistêmica em um nível que afeta a ocorrência, gravidade e progressão de outras doenças inflamatórias crônicas (BARTOLD; MARIOTTI, 2017)

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (por meio de qPCR) e quantificar os biomarcadores salivares RANKL, OPG, survivina e IL-17 (por meio de ELISA) em indivíduos com PSO e APs, comparados a não psoriásicos, na presença e ausência de PE.

Materiais e métodos

Delineamento e amostragem

Inicialmente foi desenvolvido um estudo clínico caso-controle da associação entre PE, PSO e APs envolvendo 655 indivíduos, sendo 210 indivíduos com PSO, 86 com APs

e 359 controles sem doença psoriásica (COSTA *et al.*, 2024). A partir desta população foi delineado este estudo com a finalidade de investigar desfechos microbiológicos e imunológicos desta associação.

Os indivíduos com PSO foram selecionados entre aqueles em tratamento e monitorados no Departamento de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes, Hospital das Clínicas e no Centro de Medicina Especializada, Ensino e Pesquisa em Belo Horizonte, Brasil. O grupo controle foi composto por indivíduos sem qualquer doença dermatológica, selecionados entre parentes, acompanhantes ou funcionários dos respectivos centros de referência.

Os resultados do estudo caso controle clínico revelaram a seguinte frequência de PE: grupo PSO (34.3%; n=72); APs (57.0%; n=49) e controles (33.1%; n=119). Além disso, indivíduos com PE e PSO e principalmente APs, apresentaram pior qualidade de vida relacionada a saúde bucal. Os resultados clínicos detalhados deste estudo são reportados em Costa *et al.* (2024).

Assim, da amostra total de 655 indivíduos, para efeito de aleatorização, foram sorteados 32 indivíduos em cada grupo com e sem PE, pareados por gênero para a realização de análises imunológicas e microbiológicas. Assim, foram analisados um total de 192 indivíduos alocados em 6 grupos (controles, PSO e APs com e sem PE [n=32 por grupo]).

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: não diabéticos, não-fumantes, indivíduos de 35 a 65 anos, presença ≥ 14 dentes (PAPANTONOPOULOS, 2004) e ausência de contraindicações para o exame clínico periodontal. Os critérios de exclusão foram: indivíduos submetidos a antibioticoterapia, uso contínuo de anti-inflamatórios ou tratamento periodontal nos últimos três meses. Durante os exames clínicos periodontais foram incluídos os terceiros molares somente quando na posição dos segundos molares (MENDES *et al.*, 2019).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil (CAAE 20156019.0.0000.5149).

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho amostral ideal para garantir um poder adequado aos dados microbiológicos, como desfecho primário deste estudo, foi calculado considerando: diferenças de pelo menos 6.6 pontos percentuais entre os grupos para a proporção das espécies do complexo vermelho, com desvio padrão de 5.0 pontos percentuais, baseados nos achados prévios de Liebsch *et al.* (LIEBSCH *et al.*, 2019) e Mendes *et al.* (MENDES *et al.*, 2023). Esses cálculos determinaram que seriam necessários 32 indivíduos por grupo para fornecer 90% de poder com um α de 0,05.

Variáveis de interesse

Os seguintes dados de interesse foram coletados durante as entrevistas: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), diabetes (ADA, 2018), uso de ansiolíticos e antidepressivos, tabagismo (TOMAR; ASMA, 2000) e consumo de álcool (sim, não/ocasional).

Exame clínico periodontal

Seguindo a mesma metodologia do estudo clínico caso-controle (COSTA *et al.*, 2024), foram coletados para todos participantes os seguintes parâmetros clínicos periodontais: índice de placa (IP), profundidade de sondagem (PS); nível de inserção clínica (NIC); sangramento na sondagem (SS) avaliados em todos os dentes, em quatro sítios (mesial, distal, bucal e lingual): por meio de uma sonda periodontal manual modelo UNC-15⁵ espelho clínico e gaze.

Concordância intra e inter-examinadores

Os exames, entrevistas e o questionário OIDP foram conduzidos por três periodontistas experientes e treinados (A.A.C, F.O.C e V.S.M). As concordâncias intra e inter-examinadores foram realizados por meio do teste Kappa e do coeficiente de correlação intraclass (CCI), realizado em um estudo piloto com 12 indivíduos. Os valores de Kappa para PS e NIC mostraram-se superiores a 0,93 e o CCI > 0,90.

Definição e estadiamento de periodontite, psoríase e artrite psoriásica

⁵ UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

Para o diagnóstico da PSO foi utilizado o Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) e para o diagnóstico de e APS, o critério CASPAR. Esses foram descritos em detalhes no estudo clínico caso-controle (COSTA *et al.*, 2024) e abaixo descritos de forma resumida: indivíduos com PE moderada, grave ou avançada (estágio II, III e IV), de acordo com os critérios definidos por Tonetti *et al* (2018). Periodontite total foi determinada pela soma dos estadiamentos II, III e IV. O diagnóstico e a gravidade da PSO e APS foram estabelecidos pelo grupo de dermatologistas associados aos centros de referência.

Quantificação de biomarcadores: amostra salivar

Amostras de saliva foram coletadas dos participantes para a quantificação dos biomarcadores. Os indivíduos foram orientados a não comer ou beber por pelo menos uma hora antes da coleta de saliva. A saliva não estimulada foi coletada por meio do método de cuspir, no qual os participantes foram instruídos a cuspir em um tubo coletor estéril por cinco minutos (KHURSHID *et al.*, 2016). Em seguida, todas as amostras foram centrifugadas $350 \times g$ por 10 minutos, diluídas (1:1) em solução salina tamponada com fosfato contendo inibidores de protease, divididas em alíquotas e armazenadas a -80°C . A coleta foi realizada sempre no período da manhã.

A quantificação de RANKL, OPG, Survivina e IL-17 foram realizadas usando de Kits de reação ELISA comercialmente disponíveis [(DuoSet® ELISA Human TRANCE / RANK L / TNFSF11 Kit, DuoSet®, ELISA Human Osteoprotegerin/ TNFRSF11B e Quantikine®ELISA Kit Human, Survivin Immunoassay - R&D Systems Minneapolis, MN, EUA) e IL-17 Humana (Kit de Interleucina 17- ELISA, USCN)]. Os testes foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

Análise microbiológica

Conforme descrito em estudo anterior (CORTELLI *et al.*, 2015) amostras de biofilme subgengival foram coletadas. A placa dentária supragengival foi removida usando uma cureta estéril, e uma ponta de papel estéril foi inserida nos locais com bolsas residuais $\geq 5\text{mm}$ nos grupos teste e controle e mantida por 10 segundos. Em seguida, as pontas de papel foram colocadas em um frasco contendo 1,0 ml de solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4), inserida em um minitubo e mantida em gelo. Para

obter a dispersão bacteriana, um misturador vortex em velocidade máxima foi usado por 1 min e armazenado em freezer a -90°C até análises posteriores.

O DNA genômico (gDNA) foi extraído e purificado usando um mini-kit de DNA genômico comercial. A contagem microbiana total de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Prevotella intermedia* foi realizada por reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) com o sistema de detecção *LuminoCt® SYBR® Green qPCR Ready Mix* (Sigma-Aldrich). A concentração dos *primers*, bem como, as condições ideais para que ocorra o processo de amplificação foram previamente estabelecidas para cada conjunto de *primers* incluído no estudo. A qPCR foi realizada no aparelho *7500 Fast Real-Time PCR System* da *Applied Biosystems*. Um ciclo inicial a 95°C por cinco min.; 40 ciclos de 95°C por 30 seg., 55°C por 30 seg. e 72°C por um min.; e um ciclo final de 72°C por cinco min.

Análise estatística

Inicialmente, os grupos foram comparados em relação às seguintes variáveis: sexo, idade, IMC, uso contínuo de ansiolíticos, antidepressivos, e consumo de álcool por meio dos testes Qui-quadrado, exato de Fischer e Mann-Whitney, quando apropriado. Em relação aos parâmetros periodontais (IP, SS, PS, NIC) os valores por indivíduo foram obtidos pela soma das medidas de todos os sítios periodontais e expressos em médias e desvio padrão (d.p.).

A distribuição dos dados microbiológicos e imunológicos foram avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e estatísticas descritivas foram obtidas. Diante de uma distribuição não normal dos dados, os grupos foram comparados por meio dos testes Kruskal-Wallis, teste U de Mann-Whitney e ANOVA (one-way) quando apropriado. O teste de correlação de Spearman foi realizado para avaliar a correlação entre os níveis de biomarcadores e os parâmetros clínicos periodontais. Todas as análises foram realizadas usando o software estatístico R (Software R originalmente criado por Ross Ihaka & Robert Gentleman, University of Auckland, Nova Zelândia (versão 3.6.3). Resultados com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Na tabela 1 observa-se as características demográficas de interesse e os parâmetros clínicos periodontais dos grupos estudados (n=192). Todos os grupos com e sem PE foram homogêneos sem diferenças significativas para todas variáveis pesquisadas (idade, uso de álcool, uso de ansiolíticos, antidepressivos e IMC; $p>0.05$). De forma esperada, os grupos com e sem PE diferiram de forma significativa para todos os parâmetros clínicos periodontais.

A tabela 2 reporta a quantificação microbiológica de periodontopatógenos nos grupos estudados. Os seguintes achados foram observados: (1) valores médios significativamente maiores de *P. gingivalis* em indivíduos +PE quando comparados ao -PE no grupo controle ($p=0,041$), PSO ($p=0,030$) e APs ($p=0,032$), sendo a maior média no grupo APs +PE (7.88 ± 22.1) e uma diferença estatística significativa inter-grupos ($p=0,003$); (2) *T. forsythia* com valores médios significativamente maiores para +PE quando comparados aos -PE no grupo controle ($p<0,001$), PSO ($p=0,006$) e APs ($p=0,007$), sendo a maior média no grupo APs +PE (27.2 ± 51.4) e diferenças significantes inter-grupos ($p<0,001$); (3) *T. denticola* valores médios significativamente maiores para +PE quando comparados aos -PE no grupo controle ($p=0.014$), PSO ($p=0.036$) e APs ($p=0.027$), sendo a maior média no grupo APs +PE (6.3 ± 3.8) com diferenças significante inter-grupos ($p<0,001$). Ainda, observa-se que a carga bacteriana total foi significativamente maior em indivíduos +PE em comparação aos -PE, com diferença significativa inter-grupos ($p=0,019$). Em relação ao *A. actinomycetemcomitans* e *P. intermedia* não foram encontradas diferenças intra e inter-grupos ($p>0.005$).

Ao analisar os níveis salivares dos biomarcadores nos grupos +PE e -PE, observa-se que na análise entre os grupos controle, PSO e APs, houve diferença estatística significativa para os biomarcadores RANKL ($p=0,039$), IL-17 e survinina ($p<0,001$) com exceção de OPG ($p=0,104$) (tabela 3). O RANKL apresentou maiores níveis salivares em APs +PE (48.8 ± 16.7) mas sem diferença significativa em relação aos APs -PE. Entretanto, os níveis de OPG, IL-17 e survinina foram significativamente maiores em APS +PE quando comparados ao grupo APS -PE (OPG: 3987.6 ± 611.4 , $p=0,026$; IL-17: 14.6 ± 89.4 , $p=0,001$ e survinina: 28.7 ± 13.2 , $p=0,035$). De forma interessante, o mesmo acontece em PSO +PE em relação ao PSO -PE (OPG: 3417.8 ± 816.7 , $p=0,009$; IL-17: 10.3 ± 73.1 , $p=0,002$ e survinina: 21.3 ± 9.6 , $p=0,038$).

As correlações entre os níveis de RANK-L, OPG, IL-17, survinina e os parâmetros clínicos periodontais de PS, NIC e SS são apresentadas na Tabela 4. Observou-se correlações significativas de fraca a moderada ($p < 0,001$) entre os níveis salivares de todos os biomarcadores e parâmetros clínicos periodontais. O nível salivar de OPG foi negativamente correlacionado com todos os parâmetros clínicos periodontais ($p < 0,001$). Em contraste, uma correlação positiva significativa foi observada entre os níveis salivares de IL-17, RANK-L e survinina com todos os parâmetros clínicos periodontais ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Discussão

Este estudo revelou que indivíduos com doença psoriásica e periodontite apresentaram significativamente maiores níveis de contagem bacteriana para os seguintes patógenos estudados *P. gingivalis*, *T. Forsythia* e *T. Dentícola*, e que indivíduos com APs revelaram ainda maiores níveis bacterianos que indivíduos com PSO. Adicionalmente, maiores níveis salivares de OPG, IL-17 e survinina foram também significativamente maiores em indivíduos PSO e APs com PE.

Importante salientar que na busca de maiores conhecidos sobre a patogênese da APs, que ainda é emergente, estudos prévios se basearam no conhecimento disponível e maior consolidado sobre a AR e PE (GOLDRING; GRAVALLESE, 2000; RITCHLIN *et al.*, 2003).

De forma interessante, observamos que *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* e *T.denticola* apresentaram-se com maiores valores médios em APS+PE quando comparado aos outros grupos +PE, e esses grupos mostraram diferença significativa entre si. Esses dados podem sugerir uma microbiota com maior potencial de virulência em indivíduos com APS+PE quando comparados aos sistemicamente saudáveis +PE.

A. actinomycetemcomitans e *P. intermedia* não demonstraram diferenças intra e inter-grupos ($p > 0,005$). É válido ressaltar que para a análise microbiológica selecionamos bactérias alvo-específicas. Isso quer dizer que esses patógenos são escolhidos com base na literatura, que demonstram que essas espécies podem estar relacionadas na associação entre as doenças, ou seja, não se trabalha com o microbioma completo da região. Considerando isso, podemos entender que outras espécies do gênero

Prevotella não quantificadas podem ter predominado nos sítios, enquanto os níveis da espécie *A. actynomicetemcomitans* foram baixos em relação a carga total, como geralmente observado (nem sempre deixando claro as diferenças e comparações evidentes (FINE; SCHREINER; VELUSAMY, 2020; KOTTRASHETTI *et al.*, 2023). Portanto, mesmo que esses dados não demonstrem diferenças, o papel dessa proporção específica não significa, necessariamente, interações menos patológicas. Portanto, mais estudos são necessários para se avaliar o comportamento de patógenos classicamente estudados em periodontia na APs.

Nosso estudo é o primeiro a avaliar periodontopatógenos e também os biomarcadores RANKL, IL-17 e OPG salivares na doença psoriásica. Os biomarcadores podem ser úteis na triagem de pacientes com PSO para risco de ocorrência de APs e na identificação de maior susceptibilidades de indivíduos saudáveis para a doença psoriásica, sendo este aspecto pontual merecedor de estudos adicionais e atenção (CHANDRAN *et al.*, 2010).

Concentrações de biomarcadores relevantes para a patogênese de doenças têm sido investigadas na cavidade oral e em esferas sistêmicas, utilizando substratos como saliva e sangue. Há um grande interesse no uso da saliva no diagnóstico de patologias orais e sistêmicas, devido à sua não invasividade, fácil coleta e análise (ZHAO *et al.*, 2019) No entanto, ainda é controverso se o conteúdo dos biomarcadores na saliva e no plasma são homólogos e comparáveis (BROWNE *et al.*, 2013; LAHDENTAUSTA *et al.*, 2018).

Dados os papéis importantes da survivina na apoptose e no controle do ciclo celular, evidências crescentes apontam o envolvimento da desregulação da survivina associada com doenças autoimunes (EBRAHIMIYAN *et al.*, 2018) Na pele psoriásica, a maior concentração de survivina pode desempenhar um papel na sobrevivência e proliferação dos queratinócitos e na função de células T. Entretanto, pouco conhecimento é sabido sobre o papel da survivina nas funções celulares envolvidas na patogênese da doença psoriásica (ABDOU; HANOUT, 2008; SIMONETTI *et al.*, 2009). Níveis mais altos de survivina foram encontrados em amostras de tecido gengival em indivíduos com PE (LUCAS *et al.*, 2009). Ainda, foi demonstrado que a *P. gingivalis* poderia promover apoptose por mecanismos regulados por moléculas anti e pró-apoptóticas como a survivina na PE (ZHAO *et al.*, 2019).

Foi observado maiores níveis de survivina em indivíduos +PE em todos os grupos, sugerindo um possível papel da PE agravando o impacto da survivina em APS e PSO.

Em relação a remodelação óssea, a osteoclastogênese mediada por RANKL tem sido implicada na patogênese da reabsorção óssea na APS (COLUCCI *et al.*, 2007; RITCHLIN *et al.*, 2003; XUE *et al.*, 2012). Os OPG, RANK e RANKL são determinantes moleculares críticos da osteoclastogênese e reguladores da reabsorção óssea.⁴⁸ A relação OPG/RANKL tem sido amplamente utilizada para avaliar a remodelação óssea e a osteoclastogênese.(MARUOTTI *et al.*, 2011)

Analizando possíveis biomarcadores séricos para PSO e Aps (CHANDRAN *et al.*, 2010), incluindo o RANKL, este estudo demonstrou que comparado aos controles, os níveis aumentados de RANKL foram independentemente associados a PSO e da mesma forma ocorria com OPG para APS.

Nosso estudo demonstrou níveis de OPG significativamente maiores em APS+PE e em PSO+PE. Estes dados demonstram que OPG é ainda maior na presença de doença psoriásica e PE, e o possível papel da PE agravando o impacto de OPG em APs e PSO.

Os estudos com biomarcadores na doença psoriásica, presentes na literatura, abordam em sua quase totalidade, os níveis séricos, enquanto estudos abordando os biomarcadores salivares ainda são escassos (MARTINA *et al.*, 2020). Uma recente revisão (JIMÉNEZ *et al.*, 2022) sobre biomarcadores na doença psoriásica incluiu estudos com sangue, saliva, e fluido crevicular gengival, incluindo um estudo com IL-17 (JIMÉNEZ *et al.*, 2021).

É bem registrado na literatura o papel pró-inflamatório da IL-17 na patogênese da doença psoriásica (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015; BUNTE; BEIKLER, 2019; RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014) e na PE (CEKICI *et al.*, 2014). Nosso estudo demonstrou maiores níveis de IL-17 e em todos os grupos +PE quando comparados aos -PE. O outro único estudo que avaliou IL-17 em fluido crevicular de pacientes +PE e -PE em indivíduos com psoríase (JIMÉNEZ *et al.*, 2021), possuiu um pequeno número de amostra e não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

Algumas limitações devem ser atribuídas ao presente estudo. A principal delas é inerente ao desenho do estudo caso-controle que devido a temporalidade não demonstra o nexo de causalidade, não sendo possível determinar se a PE levou a uma maior susceptibilidade à doença psoriásica, ou se os indivíduos com doença psoriásica desenvolvem mais PE. Entretanto, é possível afirmar uma associação entre doenças psoriásicas com PE incluindo piores condições microbiológicas e maiores níveis de biomarcadores inflamatórios.

Por outro lado, vantagens também podem ser citadas como (i) número amostral alto, aumentando o poder estatístico do estudo, principalmente considerando um que a doença psoriásica apresenta baixa prevalência, dificultando a obtenção de grandes amostras; (ii) diagnóstico de PSO e APs por médicos especializados; (iii) exame periodontal de boca completa com robusto critério de definição de PE, pois é reconhecido que a qualidade do dado periodontal e os critérios para definição de PE impactam fortemente os resultados dos estudos de associação(COSTA *et al.*, 2024); (iv) exclusão de fumantes e diabéticos como fortes fatores de confusão; (v) pareamento por gênero e aleatorização da amostra (vi) metodologia uniforme de avaliação clínica e coleta salivar; (vi) avaliação inédita de níveis salivares de RANKL, OPG, IL-17 e survivina em indivíduos com PSO e APS, e ainda na presença e ausência de PE e (vii) avaliação primária de periodontopatógenos em APS e PSO, com e sem PE.

Entretanto, apontamos a necessidade de estudos adicionais, em diferentes populações, com diferentes desenhos de estudo para ampliar nosso conhecimento sobre o papel de biomarcadores e periodontopatógenos na doença psoriásica. Assim, nosso estudo pode ser considerado um importante ponto inicial para investigações microbiológicas e imunológicas em indivíduos com APs e na associação entre PE e doença psoriásica, ressaltando a inclusão da PE como mais uma comorbidade importante associada principalmente a APs.

É válido ressaltar que periodontistas e dermatologistas devem ampliar sua visão clínica, entendendo a complexa patogênese e possíveis associações e comorbidades associadas, propiciando uma visão holística do indivíduo.

Conclusões

Este estudo demonstrou (i) indivíduos com APs e PE apresentaram maiores contagens de *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* e *T. denticola* quando comparado aos outros grupos PE sem doença psoriásica, sugerindo uma microbiota com maior potencial de virulência em indivíduos com APS e PE; (ii) indivíduos com APs ou PSO com PE, apresentaram maiores valores médios de survivina, OPG e IL-17 que sem PE, demonstrando o possível papel da PE agravando o impacto de biomarcadores pró-inflamatórios nestas doenças.

Conflito de interesse e financiamento

Os autores declaram que não há conflitos de interesse. Este estudo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Brasil (Bolsas de pesquisa em produtividade nº 307034 / 2015-1; nº 307024 / 2015-6 e fomento nº 402158 / 2016-4).

REFERÊNCIAS

ABDOU, A. G.; HANOUT, H. M. Evaluation of survivin and NF-kappaB in psoriasis, an immunohistochemical study. **Journal of cutaneous pathology**, v. 35, n. 5, p. 445–451, maio 2008.

ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. **Diabetes Care**, v. 41, p. S13–S27, 1 jan. 2018.

BARTOLD, M. P.; MARIOTTI, A. The Future of Periodontal-Systemic Associations: Raising the Standards. **Current Oral Health Reports**, v. 4, n. 3, p. 258–262, 12 set. 2017.

BOEHNCKE, W.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **The Lancet**, v. 386, n. September 5, p. 983–994, 2015.

BROWNE, R. W. et al. Performance of Multiplex Cytokine Assays in Serum and Saliva among Community-Dwelling Postmenopausal Women. **PLOS ONE**, v. 8, n. 4, p. e59498, 5 abr. 2013.

BUNTE, K.; BEIKLER, T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **International journal of**

molecular sciences, v. 20, n. 14, 2 jul. 2019.

CEKICI, A. et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 64, n. 1, p. 57–80, fev. 2014.

CHANDRAN, V. et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 49, n. 7, p. 1399–1405, 24 abr. 2010.

COLUCCI, S. et al. Lymphocytes and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through RANKL, TNFalpha, and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. **The Journal of pathology**, v. 212, n. 1, p. 47–55, maio 2007.

CORTELLI, S. C. et al. Periodontal Therapy Effects on Nitrite Related to Oral Bacteria: A 6-Month Randomized Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 8, p. 984–994, 1 ago. 2015.

COSTA, A. A. et al. The association between periodontitis and the impact of oral health on the quality of life of individuals with psoriasis and psoriatic arthritis. **PLOS ONE**, v. 19, n. 6, p. e0301158, 1 jun. 2024.

DE PABLO, P. et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 4, p. 218–224, 1 abr. 2009.

EBRAHIMIYAN, H. et al. Survivin and autoimmunity; the ins and outs. **Immunology letters**, v. 193, p. 14–24, 1 jan. 2018.

EGEBERG, A. et al. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 2, p. 288–293, fev. 2017.

FINE, D. H.; SCHREINER, H.; VELUSAMY, S. K. *Aggregatibacter*, a Low Abundance Pathobiont That Influences Biogeography, Microbial Dysbiosis, and Host Defense Capabilities in Periodontitis: The History of a Bug, and Localization of Disease. **Pathogens**, v. 9, n. 3, 1 mar. 2020.

FLEMING, P. et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis : a systematic review of observational studies and clinical trials. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, p. 798–807, 2017.

GLADMAN, D. D. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. Suppl 2, p. ii14, mar. 2005.

GOLDRING, S. R.; GRAVALLESE, E. M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. **Arthritis Research**, v. 2, n. 1, p. 33, 2000.

HEDEMANN, T. L. et al. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. **General hospital psychiatry**, v. 75, p. 30–37, 1 mar. 2022.

HIDALGO-CANTABRANA, C. et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 181, n. 6, p. 1287–1295, 1 dez. 2019.

JIMÉNEZ, C. et al. Levels of the interleukins 17A, 22, and 23 and the S100 protein family in the gingival crevicular fluid of psoriatic patients with or without periodontitis. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 96, n. 2, p. 163–170, 1 mar. 2021.

JIMÉNEZ, C. et al. Biomarkers in Oral Fluids as Diagnostic Tool for Psoriasis. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2022.

KHURSHID, Z. et al. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, 6 jun. 2016.

KOTTRASHETTI, V. S. et al. Simultaneous detection and evaluation of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella loescheii*, and *Prevotella melaninogenica* in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals through multiplex polymerase chain reaction. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 27, n. 3, p. 283, 2023.

LAHDENTAUSTA, L. S. J. et al. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 9, p. 1045–1055, 1 set. 2018.

LI, S. et al. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: A systematic review. **Journal of periodontal research**, v. 53, n. 2, p. 145–155, 1 abr. 2018.

LIEBSCH, C. et al. The Saliva Metabolome in Association to Oral Health Status. <https://doi.org/10.1177/0022034519842853>, v. 98, n. 6, p. 642–651, 26 abr. 2019.

LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, p. S8–S19, abr. 2013.

LUCAS, H. et al. Inhibition of Apoptosis in Periodontitis. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034509350708>, v. 89, n. 1, p. 29–33, 30 nov. 2009.

MARTINA, E. et al. Saliva and Oral Diseases. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

MARUOTTI, N. et al. Osteoclastogenesis and arthritis. **Clinical and experimental medicine**, v. 11, n. 3, p. 137–145, set. 2011.

MEASE, P. J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. **Current opinion in rheumatology**, v. 27, n. 2, p. 127–133, 6 mar. 2015.

MENDES, S. DE N. C. et al. Systemic Antibiotics and Chlorhexidine Associated with Periodontal Therapy: Microbiological Effect on Intraoral Surfaces and Saliva. **Antibiotics 2023, Vol. 12, Page 847**, v. 12, n. 5, p. 847, 4 maio 2023.

MENDES, V. S. et al. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. **Journal of Periodontology**, p. 1–9, 2 nov. 2019.

MISHRA, S. et al. Assessment of Periodontal status in Patients with Psoriatic Arthritis: A retrospective, case-control study. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 13, n. 8, p. 776–783, 2021.

MYERS, B. et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 33, n. 6, 1 dez. 2019.

OLEJNICZAK-STARUCH, I. et al. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, 2 abr. 2021.

PAPANTONOPOULOS, G. H. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. **Journal of periodontology**, v. 75, n. 6, p. 839–843, jun. 2004.

RAYCHAUDHURI, S. K.; MAVERAKIS, E.; RAYCHAUDHURI, S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 490–495, 1 abr. 2014.

RITCHLIN, C. T. et al. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 6, p. 821, 3 mar. 2003.

SCHER, J. U. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 67, n. 1, p. 128–139, 1 jan. 2015.

SHAH, K. et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. **RMD open**, v. 3, n. 2, p. e000588, dez. 2017.

SIMONETTI, O. et al. VEGF, survivin and NOS overexpression in psoriatic skin: critical role of nitric oxide synthases. **Journal of dermatological science**, v. 54, n. 3, p. 205–208, jun. 2009.

SU, N.-Y. et al. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. **PeerJ**, v. 5, p. e4064, 2017.

TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 5, p. 743–751, maio 2000.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition.

Journal of Clinical Periodontology, v. 45, n. February, p. S149–S161, 2018.

UNGPRASERT, P.; WIJARNPREECHA, K.; WETTER, D. . Periodontitis and risk of psoriasis : a systematic review and. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, p. 857–862, 2017.

XUE, Y. et al. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. 46740, 29 out. 2012.

ZHANG, X. et al. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 28, n. 1, p. 33–43, 1 jan. 2022.

ZHAO, R. et al. Periodontal disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A case–control study. **Oral Diseases**, v. 25, n. 8, p. 2003–2009, 1 nov. 2019.

TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e média $\pm$ d.p. de parâmetros clínicos de boca completa

(n=192)	CONTROLE (n=64)		PSORIASIS (n=64)		ARTRITE PSORIASICA (n=64)		P intergrupo*
	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	
Idade (média $\pm$ s.d.)	48.2 $\pm$ 4.9.	48.2 $\pm$ 5.0	50.1 $\pm$ 4.7	49.3 $\pm$ 3.9	50.8 $\pm$ 4.5	47.9 $\pm$ 4.8	0.770
Uso de álcool (n; sim)	17 (53.1%)	13 (40.6%)	16 (50.0%)	14 (43.7%)	17 (53.1%)	14 (43.7%)	0.059
IMC (média)	24.3 $\pm$ 2.0	24.6 $\pm$ 1.9	26.1 $\pm$ 2.4	25.9 $\pm$ 2.3	26.4 $\pm$ 2.8	26.0 $\pm$ 2.0	0.238
Uso de ansiolíticos (n; sim)	7 (21.8%)	5 (15.6%)	8 (25.0%)	7 (21.8%)	9 (28.1%)	7 (21.8%)	0.401
Uso de antidepressivos (n; sim)	7 (21.8%)	6 (18.7%)	9 (28.1%)	7 (21.8%)	9 (28.1%)	8 (25.0%)	0.796
Índice de placa (média $\pm$ s.d.)	46.9 $\pm$ 11.7	36.4 $\pm$ 9.5	45.9 $\pm$ 11.9	37.1 $\pm$ 7.2	47.9 $\pm$ 12.1	38.2 $\pm$ 10.0	0.036
SS (média $\pm$ s.d.)	69.1 $\pm$ 18.1	48.1 $\pm$ 15.3	68.2 $\pm$ 17.8	45.7 $\pm$ 15.6	69.9 $\pm$ 20.2	47.3 $\pm$ 16.2	<0.001
PS (média $\pm$ s.d.)	3.8 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.4	3.7 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.6	<0.001
NIC (média $\pm$ s.d.)	4.1 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.5	<0.001
Número de dentes (média $\pm$ s.d.)	22.6 $\pm$ 2.1	24.2 $\pm$ 2.8	22.1 $\pm$ 2.2	24.3 $\pm$ 2.8	22.9 $\pm$ 2.4	24.5 $\pm$ 2.9	0.021

Teste Qui-Quadrado e teste Kruskal Wallis. Valores significativos em negrito

Tabela 2. Achados microbiológicos nos grupos estudados.

Carga bacteriana (n=192)	CONTROLE (n=64)		PSORIASIS (n=64)		ARTRITE PSORIASICA (n=64)		P intergrupo*
	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	
<i>P. gingivalis</i>	4.56 ± 27.1	3.51 ± 19.1	6.42 ± 21.7	3.92 ± 15.1	7.88 ± 22.1	4.61 ±15.3	0.003
P intragrupo [†]	0.041		0.030		0.032		
<i>T. forsythia</i>	12.45 ± 46.8	10.54 ± 24.3	14.6 ± 36.1	11.8 ± 22.9	27.2 ± 51.4	15.3 ± 31.2	<0.001
P intragrupo [†]	<0.001		0.006		0.004		
<i>T. denticola</i>	4.3 ± 2.9	3.1 ± 1.9	5.9 ± 4.3	3.7 ± 3.9	6.3 ±3.8	3.9 ± 2.6	<0.001
P intragrupo [†]	0.014		0.036		0.027		
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.78 ± 1.5	0.55 ± 1.3	0.89 ± 1.7	0.51 ± 1.4	0.99 ± 1.6	0.59 ± 1.8	0.409
P intragrupo [†]	0.401		0.255		0.433		
<i>P. intermedia</i>	14.3 ± 61.6	11.8 ±53.7	15.9 ±49.3	12.8 ±50.7	17.7 ±59.8	13.2 ±46.2	0.243
P intragrupo [†]	0.420		0.869		0.131		
Carga bacteriana total	61.9 ± 17.1	40.2 ± 10.3	82.1 ± 17.6	55.4 ± 10.7	91.8 ± 16.9	54.7 ± 10.8	0.019
P intragrupo [†]	0.036		0.040		0.014		

Log¹⁰. Valores médios e desvio padrão; [†]Comparação intragrupo: Teste Mann-Whitney, e
*intergrupo: Teste Kruskal-Wallis. Valores significativos em negrito

Tabela 3. Níveis salivares dos biomarcadores RANKL, OPG, IL-17 e Survivina nos grupos estudados.

BIOMARCADORES (n=192)	CONTROLE (n=64)		PSORIASSE (n=64)		ARTRITE PSORIASICA (n=64)		p intergrupo*
	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	
RANKL(pg/mL)	28.9 ± 17.1	23.5 ± 14.8	39.4 ± 11.3	28.2 ± 14.6	48.8 ± 16.7	33.6 ± 12.9	0.039
p-intragrupo [†]	0.397		0.134		0.131		
OPG(pg/mL)	1845.7 ± 869.5	1574.2 ± 736.1	3417.8 ± 816.7	2463.4 ± 521.2	3987.6 ± 611.4	2784.2 ± 417.5	0.104
p-intragrupo [†]	0.329		0.009		0.026		
IL-17 (pg/mL)	6.8 ± 8.6	4.3 ± 6.1	10.3 ± 73.1	7.4 ± 42.8	14.6 ± 89.4	11.4 ± 57.7	<0.001
	0.045		0.002		0.001		
SURVIVINA(pg/mL)	6.2 ± 2.4	2.8 ± 3.6	21.3 ± 9.6	12.6 ± 13.7	28.7 ± 13.2	19.7 ± 9.2	<0.001
p-intragrupo [†]	0.018		0.038		0.035		

*Kruskal-Wallis (inter-grupos); Média ± D.P. †Teste U de Mann-Whitney (intra-grupos).. Valores significativos em negrito

Tabela 4. Coeficiente de correlação para níveis de biomarcadores salivares RANK-L, OPG, IL-17 e Survivina com parâmetros clínicos periodontais

Níveis salivares de citocinas	Parâmetros clínicos periodontais		
	PS	NIC	SS
RANK-L	0.51*	0.42*	0.49*
OPG	-0.22*	-0.27*	-0.32*
IL-17	0.48*	0.53*	0.46*
SURVIVINA	0.59**	0.47*	0.62**

PS= profundidade de sondagem; NIC= nível de inserção clínico, SS= sangramento a sondagem; *Teste de Correlação de Spearman. *Valor significativo de $p < .001$ e **significativo de $p=0.001$

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou uma importante associação de risco entre doença psoriásica e periodontite, sendo que indivíduos com psoríase e principalmente artrite psoriásica concomitante a periodontite apresentaram de forma significativa piores indicadores de OHRQOL. Ainda, em relação aos dados microbiológicos e imunológicos, (i) indivíduos com APs e PE apresentaram maiores contagens de *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* e *T. denticola* quando comparado aos outros grupos PE sem doença psoriásica, sugerindo uma microbiota com maior potencial de virulência em indivíduos com APS e PE; e (ii) indivíduos com APs e PE e PSO e PE, apresentaram maiores valores médios de survivina, OPG e IL-17 que os APs e PSO sem PE, demonstrando um possível papel da PE agravando o impacto de biomarcadores pró-inflamatórios salivares nestas doenças.

REFERÊNCIAS

- ABDOU, A. G.; HANOUT, H. M. Evaluation of survivin and NF-kappaB in psoriasis, an immunohistochemical study. **Journal of cutaneous pathology**, v. 35, n. 5, p. 445–451, maio 2008.
- ABEGG, C. et al. Adapting and testing the oral impacts on daily performances among adults and elderly in Brazil. **Gerodontology**, v. 32, n. 1, p. 46–52, 1 mar. 2015.
- ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. **Diabetes Care**, v. 41, p. S13–S27, 1 jan. 2018.
- ADULAYON, S.; SHEIHAM, A. **Measuring Oral Health and Quality of Life**. [s.l.: s.n.].
- ADULYANON, S.; VOURAPUKJARU, J.; SHEIHAM, A. Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 24, n. 6, p. 385–9, dez. 1996.
- AGRESTI, A. **Categorical analysis**. New York: John Wiley, 2002.
- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International dental journal**, v. 25, n. 4, p. 229–35, dez. 1975.
- AL-HARTHI, L. S. et al. The impact of periodontitis on oral health-related quality of life: a review of the evidence from observational studies. **Australian dental journal**, v. 58, n. 3, p. 274–7; quiz 384, set. 2013.
- ANTAL, M. et al. Smoking as a permissive factor of periodontal disease in psoriasis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, 2014.
- ARMSTRONG, A. W. et al. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 2, p. 304–314, fev. 2014.
- BARTOLD, M. P.; MARIOTTI, A. The Future of Periodontal-Systemic Associations: Raising the Standards. **Current Oral Health Reports**, v. 4, n. 3, p. 258–262, 12 set. 2017.
- BASAVARAJ, K. H. et al. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 49, n. 12, p. 1351–1361, dez. 2010.
- BOEHNCKE, W.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **The Lancet**, v. 386, n. September 5, p. 983–994, 2015.
- BRIGHT, R. et al. Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis? **Medical hypotheses**, v. 84, n. 6, p. 570–6, jun. 2015.
- BROOKS, J. K. et al. Resolution of psoriatic lesions on the gingiva and hard palate following administration of adalimumab for cutaneous psoriasis. **Cutis**, v. 99, n. 2, p. 139–142, 2017.

BROWNE, R. W. et al. Performance of Multiplex Cytokine Assays in Serum and Saliva among Community-Dwelling Postmenopausal Women. **PLOS ONE**, v. 8, n. 4, p. e59498, 5 abr. 2013.

BUNTE, K.; BEIKLER, T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 14, 2 jul. 2019.

CANNIZZARO, M. V et al. Association between psoriasis and periodontitis, and efficacy of anti-TNF- α therapy: a case series. **Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia**, 2018.

CASTRO, R. A. L. et al. Child-OIDP index in Brazil: cross-cultural adaptation and validation. **Health and quality of life outcomes**, v. 6, n. 1, p. 68, 15 set. 2008.

CEKICI, A. et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 64, n. 1, p. 57–80, fev. 2014.

CHANDRAN, V. et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 49, n. 7, p. 1399–1405, 24 abr. 2010.

CHEN, S. C. et al. A catalog of dermatology utilities: A measure of the burden of skin diseases. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 9, n. 2, p. 160–168, 2004.

CHRISTIE, M. J. et al. Development of child-centered disease-specific questionnaires for living with asthma. **Psychosomatic medicine**, v. 55, n. 6, p. 541–8, [s.d.].

CHRISTOPHERS, E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. **Clinical and experimental dermatology**, v. 26, n. 4, p. 314–20, jun. 2001.

CHRISTOPHERS, E. et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 24, n. 5, p. 548–554, 2010.

COLUCCI, S. et al. Lymphocytes and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through RANKL, TNF α , and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. **The Journal of pathology**, v. 212, n. 1, p. 47–55, maio 2007.

CORRÊA, J. D. et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 34, 2017.

CORTELLI, J. R. et al. Prevalence of periodontal pathogens in Brazilians with aggressive or chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 8, p. 860–866, ago. 2005.

CORTELLI, S. C. et al. Periodontal Therapy Effects on Nitrite Related to Oral Bacteria: A 6-Month Randomized Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 86, n.

8, p. 984–994, 1 ago. 2015.

COSTA, A. A. et al. Impact of oral lesions on the quality of life of psoriatic individuals: A case–control study. **Oral Diseases**, v. 27, n. 7, p. 1813–1821, 2021a.

COSTA, A. A. et al. Periodontitis and the impact of oral health on the quality of life of psoriatic individuals: a case-control study. **Clinical oral investigations**, v. 25, n. 5, p. 2827–2836, 1 maio 2021b.

COSTA, A. A. et al. The association between periodontitis and the impact of oral health on the quality of life of individuals with psoriasis and psoriatic arthritis. **PLOS ONE**, v. 19, n. 6, p. e0301158, 1 jun. 2024.

COSTA, F. et al. Impact of compliance during periodontal maintenance therapy on oral health-related quality of life: A 6-year follow-up. **Journal of dentistry**, v. 83, p. 50–55, 1 abr. 2019a.

COSTA, F. O. et al. Impact of compliance during periodontal maintenance therapy on oral health-related quality of life: A 6-year follow-up. **Journal of Dentistry**, v. 83, p. 50–55, 1 abr. 2019b.

CUNHA-CRUZ, J.; HUJOEL, P. P.; KRESSIN, N. R. Oral health-related quality of life of periodontal patients. **Journal of periodontal research**, v. 42, n. 2, p. 169–76, abr. 2007.

DALMÁDY, S. et al. **Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. Expert Review of Clinical Immunology** Taylor and Francis Ltd, , 2 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2019.1700113>>. Acesso em: 10 mar. 2020

DARVEAU, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 7, p. 481–490, 1 jul. 2010.

DAVID, S. E. et al. Does enough quality of life-related discussion occur during dermatology outpatient consultations? **British Journal of Dermatology**, v. 153, n. 5, p. 997–1000, 1 nov. 2005.

DE PABLO, P. et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 4, p. 218–224, 2009a.

DE PABLO, P. et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 4, p. 218–224, 1 abr. 2009b.

DEMMER, R. T.; PAPAPANOU, P. N. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. **Periodontology** 2000, v. 53, n. 1, p. 28–44, jun. 2010.

DIOGUARDI, M. et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 495, 11 fev. 2020a.

DIOGUARDI, M. et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 495, 11 fev. 2020b.

DUBERTRET, L. et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 4, p. 729–736, out. 2006.

EBERSOLE, J. L. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. **Periodontology 2000**, v. 31, p. 135–66, 2003.

EBRAHIMIYAN, H. et al. Survivin and autoimmunity; the ins and outs. **Immunology letters**, v. 193, p. 14–24, 1 jan. 2018.

EFRON, B.; TIBSHIRANI, R. J. **Introduction to the Bootstrap**. New York, N.Y.: Chapman & Hall, 1993.

EGEBERG, A. et al. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 2, p. 288–293, fev. 2017a.

EGEBERG, A. et al. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 31, n. 2, p. 288–293, 1 fev. 2017b.

EL SAYED, N. et al. Twenty years later: Oral health-related quality of life and standard of treatment in patients with chronic periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 90, n. 4, p. 323–330, 1 abr. 2019.

FADEL, H. T. et al. Profiles of Dental Caries and Periodontal Disease in Individuals With or Without Psoriasis. **Journal of Periodontology**, v. 84, n. 4, p. 477–485, 2013.

FINE, D. H.; SCHREINER, H.; VELUSAMY, S. K. Aggregatibacter, a Low Abundance Pathobiont That Influences Biogeography, Microbial Dysbiosis, and Host Defense Capabilities in Periodontitis: The History of a Bug, and Localization of Disease. **Pathogens**, v. 9, n. 3, 1 mar. 2020.

FINLAY, A. Y. Quality of life indices. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**, v. 70, n. 3, p. 143–8, 2004.

FINLAY, A. Y.; KELLY, S. E. Psoriasis-an index of disability. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 12, n. 1, p. 8–11, 1987.

FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 210–216, 1 maio 1994.

FLEMING, P. et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis : a systematic review of observational studies and clinical trials. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, p. 798–807, 2017.

FREDRIKSSON, T.; PETTERSSON, U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. **Dermatologica**, v. 157, n. 4, p. 238–44, 1978.

FRY, L. et al. Psoriasis is not an autoimmune disease? **Experimental Dermatology**, v. 24, n. 4, p. 241–244, 1 abr. 2015.

GANZETTI, G. et al. Involvement of the oral cavity in psoriasis: results of a clinical

study. **British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 1, p. 282–285, 1 jan. 2015.

GIFT, H. C.; ATCHISON, K. A. Oral health, health, and health-related quality of life. **Medical care**, v. 33, n. 11 Suppl, p. NS57-77, nov. 1995.

GISONDI, P. et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 21–28, 1 jan. 2018.

GLADMAN, D. D. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. Suppl 2, p. ii14, mar. 2005.

GOLDRING, S. R.; GRAVALLESE, E. M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. **Arthritis Research**, v. 2, n. 1, p. 33, 2000.

GRIFFITHS, C. E.; BARKER, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, n. 9583, p. 263–271, 21 jul. 2007.

GUDJONSSON, J. E.; ELDER, J. T. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in dermatology**, v. 25, n. 6, p. 535–546, nov. 2007.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 30–44, 1 jan. 2015.

HEDEMANN, T. L. et al. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. **General hospital psychiatry**, v. 75, p. 30–37, 1 mar. 2022.

HIDALGO-CANTABRANA, C. et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 181, n. 6, p. 1287–1295, 1 dez. 2019.

HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A. **Nonparametric Statistical Methods**. 2nd. ed. New York, N.Y.: John Wiley & Sons, 1999.

JEFFCOAT, M. K. et al. Impact of periodontal therapy on general health: Evidence from insurance data for five systemic conditions. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 47, n. 2, p. 166–174, 2014.

JIMÉNEZ, C. et al. Levels of the interleukins 17A, 22, and 23 and the S100 protein family in the gingival crevicular fluid of psoriatic patients with or without periodontitis. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 96, n. 2, p. 163–170, 1 mar. 2021.

JIMÉNEZ, C. et al. Biomarkers in Oral Fluids as Diagnostic Tool for Psoriasis. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2022.

JORGENSEN, C. et al. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary axis in rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 22, n. 10, p. 1829–33, out. 1995.

KAPOOR, B. et al. Psoriasis: Interplay between dysbiosis and host immune system. **Autoimmunity reviews**, v. 21, n. 11, 1 nov. 2022.

KELLER, J. J.; LIN, H.-C. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 167, n. 6, p. 1338–44, dez. 2012.

KHURSHID, Z. et al. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, 6 jun. 2016.

KIKKERT, R. et al. Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 22, n. 3, p. 145–151, jun. 2007.

KOO, J. et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 31, n. 12, p. 1999–2009, 1 dez. 2017.

KOTTRASHETTI, V. S. et al. Simultaneous detection and evaluation of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella loescheii*, and *Prevotella melaninogenica* in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals through multiplex polymerase chain reaction. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 27, n. 3, p. 283, 2023.

LAHDENTAUSTA, L. S. J. et al. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 9, p. 1045–1055, 1 set. 2018.

LAZARIDOU, E. et al. Association of chronic plaque psoriasis and severe periodontitis: A hospital based case-control study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 8, p. 967–972, 2013.

LEVINE, D.; GOTTLIEB, A. Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide. **The Medical clinics of North America**, v. 93, n. 6, p. 1291–1303, nov. 2009.

LEWINSON, R. T. et al. Depression Is Associated with an Increased Risk of Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis: A Population-Based Study. **The Journal of investigative dermatology**, v. 137, n. 4, p. 828–835, 1 abr. 2017.

LI, S. et al. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: A systematic review. **Journal of periodontal research**, v. 53, n. 2, p. 145–155, 1 abr. 2018.

LIEBSCH, C. et al. The Saliva Metabolome in Association to Oral Health Status. <https://doi.org/10.1177/0022034519842853>, v. 98, n. 6, p. 642–651, 26 abr. 2019.

LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, p. S8–S19, abr. 2013.

LOCKER, D.; ALLEN, F. **What do measures of “oral health-related quality of life” measure? Community Dentistry and Oral Epidemiology** Community Dent Oral Epidemiol, , dez. 2007.

LOWES, M. A.; BOWCOCK, A. M.; KRUEGER, J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 866–873, 22 fev. 2007.

LUCAS, H. et al. Inhibition of Apoptosis in Periodontitis. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034509350708>, v. 89, n. 1, p. 29–33, 30 nov. 2009.

MAHMUTOVIC, J. et al. Correlation Between Quality of Life and Depression Among

Persons Suffering from Psoriasis. **Medical Archives**, v. 71, n. 5, p. 341–346, 2017.

MARTINA, E. et al. Saliva and Oral Diseases. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

MARUOTTI, N. et al. Osteoclastogenesis and arthritis. **Clinical and experimental medicine**, v. 11, n. 3, p. 137–145, set. 2011.

MEASE, P. J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. **Current opinion in rheumatology**, v. 27, n. 2, p. 127–133, 6 mar. 2015.

MELAS, F.; MARCENES, W.; WRIGHT, P. S. Oral health impact on daily performance in patients with implant-stabilized overdentures and patients with conventional complete dentures. **The International journal of oral & maxillofacial implants**, v. 16, n. 5, p. 700–12, [s.d.].

MENDES, S. DE N. C. et al. Systemic Antibiotics and Chlorhexidine Associated with Periodontal Therapy: Microbiological Effect on Intraoral Surfaces and Saliva. **Antibiotics 2023, Vol. 12, Page 847**, v. 12, n. 5, p. 847, 4 maio 2023.

MENDES, V. S. et al. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. **Journal of Periodontology**, v. 90, n. 4, p. 358–366, 1 abr. 2019a.

MENDES, V. S. et al. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. **Journal of Periodontology**, p. 1–9, 2 nov. 2019b.

MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 5, p. 826–850, maio 2008.

MERCADO, F. B. et al. Arthritis and Periodontitis. **J Periodontol**, n. June, p. 779–787, 2001.

MIKULS, T. R. et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Patients With Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 5, p. 1090–1100, maio 2014.

MISHRA, S. et al. Assessment of Periodontal status in Patients with Psoriatic Arthritis: A retrospective, case-control study. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 13, n. 8, p. 776–783, 2021.

MOEN, K. et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs - PubMed. **Clin Exp Rheumatol**, v. 24, n. 6, p. 656–63, 2006.

MYERS, B. et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 33, n. 6, 1 dez. 2019.

NAKIB, S. et al. Periodontal disease and risk of psoriasis among nurses in the United States. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 71, n. 6, p. 1423–1429, 2013.

NALDI, L.; GAMBINI, D. The clinical spectrum of psoriasis. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 510–518, 1 nov. 2007.

NEEDLEMAN, I. et al. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. **Journal of clinical periodontology**, v. 31, n. 6, p. 454–7, jun. 2004.

NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER, J. Psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 5, p. 496–509, 30 jul. 2009.

OLEJNICZAK-STARUCH, I. et al. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, 2 abr. 2021.

OLIVEIRA, R. N. et al. Doença periodontal em pacientes com Diabetes Mellitus: influência de polimorfismos genéticos? TT - Periodontal disease in patients with Diabetes Mellitus: influence of genetic polymorphisms? **Rev. odontol. UNESP (Online)**, v. 40, n. 4, 2011.

OLSEN, I. From the acta prize lecture 2014: the periodontal-systemic connection seen from a microbiological standpoint. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 73, n. 8, p. 563–568, 17 nov. 2015.

PAPANTONOPOULOS, G. H. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. **Journal of periodontology**, v. 75, n. 6, p. 839–843, jun. 2004.

PAPAPANOU, P. N.; WENNSTRÖM, J. L.; GRÖNDAHL, K. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. **Journal of clinical periodontology**, v. 16, n. 7, p. 403–11, ago. 1989.

PARISI, R. et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, 28 maio 2020.

PETERSEN, P. E. et al. The global burden of oral diseases and risks to oral health. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 9, p. 661–9, set. 2005.

PINK, C. et al. Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 42, n. 11, p. 988–997, 2015.

POLINENI, S. et al. The association of psoriasis and psoriatic arthritis with periodontitis: A hospital-based case-control study. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**, v. 0, p. 1–5, 1 fev. 2023.

PREUS, H. R. et al. Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. **Acta odontologica Scandinavica**, v. 68, n. 3, p. 165–70, 8 maio 2010.

QIAO, P. et al. Psoriasis Patients Suffer From Worse Periodontal Status-A Meta-Analysis. **Frontiers in medicine**, v. 6, p. 212, 1 out. 2019.

RAPP, S. R. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 41, n. 3, p. 401–407, 1 set. 1999.

- RAYCHAUDHURI, S. K.; MAVERAKIS, E.; RAYCHAUDHURI, S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 490–495, 1 abr. 2014.
- RITCHLIN, C. T. et al. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 6, p. 821, 3 mar. 2003.
- ROUSSET, L.; HALIOUA, B. Stress and psoriasis. **International journal of dermatology**, v. 57, n. 10, p. 1165–1172, out. 2018.
- SABAT, R. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. **Experimental Dermatology**, v. 16, n. 10, p. 779–798, out. 2007.
- SANTUCHI, C. C. et al. Scaling and Root Planing per Quadrant Versus One-Stage Full-Mouth Disinfection: Assessment of the Impact of Chronic Periodontitis Treatment on Quality of Life — A Clinical Randomized, Controlled Trial. **Journal of Periodontology**, v. 87, n. 2, p. 114–123, fev. 2016.
- SANZ, M. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. **Journal of clinical periodontology**, v. 47, n. 3, p. 268–288, 1 mar. 2020.
- SARAC, O. et al. Is the Periodontal Status a Risk Factor for the Development of Psoriasis ? **Nigerian Journal of Clinical Practice**, n. 20, p. 474–478, 2017.
- SAWADA, S. et al. Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 β and IL-6. **Biomedical research (Tokyo, Japan)**, v. 34, n. 1, p. 31–40, fev. 2013.
- SCHER, J. U. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 67, n. 1, p. 128–139, 1 jan. 2015.
- SCHMITT, J.; FORD, D. E. Understanding the relationship between objective disease severity, psoriatic symptoms, illness-related stress, health-related quality of life and depressive symptoms in patients with psoriasis - a structural equations modeling approach. **General Hospital Psychiatry**, v. 29, n. 2, p. 134–140, mar. 2007.
- SCHMITT, J.; WOZEL, G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 210, n. 3, p. 194–9, 2005.
- SCOTTI, L. et al. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 48, n. 1, p. 28–34, 1 ago. 2018.
- SHAH, K. et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. **RMD open**, v. 3, n. 2, p. e000588, dez. 2017.
- SHAIKH, H. et al. Polymicrobial synergy and dysbiosis: an overview. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 22, p. 101–6, 2018.
- SHARMA, A.; RAMAN, A.; PRADEEP, A. Association of chronic periodontitis and

psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. **Oral Diseases**, v. 21, n. 3, p. 314–319, abr. 2015.

SIMONETTI, O. et al. VEGF, survivin and NOS overexpression in psoriatic skin: critical role of nitric oxide synthases. **Journal of dermatological science**, v. 54, n. 3, p. 205–208, jun. 2009.

SU, N.-Y. et al. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. **PeerJ**, v. 5, p. e4064, 2017.

TANG, M. M. et al. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: A multicenter study. **International Journal of Dermatology**, v. 52, n. 3, p. 314–322, mar. 2013.

TAYLOR, W. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. **Arthritis and rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2665–2673, ago. 2006.

TEJADA, C. DOS S. et al. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 6, p. 1113–1121, dez. 2011.

TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 5, p. 743–751, maio 2000.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. February, p. S149–S161, 2018.

TROMBELLI, L. et al. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. September 2017, p. S44–S67, 2018.

TSAKOS, G. et al. Assessing the minimally important difference in the oral impact on daily performances index in patients treated for periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 37, n. 10, p. 903–909, out. 2010.

TSAKOS, G.; MARCENES, W.; SHEIHAM, A. Cross-cultural Differences in Oral Impacts on Daily Performance Between Greek and British Older Adults - PubMed. **Community Dent Heealth**, v. 18, p. 209–13, 2001.

UCAN YARKAC, F.; OGRUM, A.; GOKTURK, O. Effects of non-surgical periodontal therapy on inflammatory markers of psoriasis: A randomized controlled trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 47, n. 2, p. 193–201, 1 fev. 2020.

UNGPRASERT, P.; WIJARNPREECHA, K.; WETTER, D. . Periodontitis and risk of psoriasis : a systematic review and. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, p. 857–862, 2017.

VERHOEVEN, E. W. M. et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. **British Journal of Dermatology**, v. 156, n. 6, p. 1346–1349, 1 jun. 2007.

WALLANDER, J. L.; SCHMITT, M.; KOOT, H. M. Quality of life measurement in children and adolescents: issues, instruments, and applications. **Journal of clinical psychology**, v. 57, n. 4, p. 571–85, abr. 2001.

WANDERA, M. N. et al. Periodontal status, tooth loss and self-reported periodontal problems effects on oral impacts on daily performances, OIDP, in pregnant women in Uganda: A cross-sectional study. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 7, p. 89, 14 out. 2009.

WOESTE, S. et al. Oral Health in Patients with Psoriasis — A Prospective Study. **Journal of Investigative Dermatology**, n. January, p. 1–8, 2019.

XHAJA, A. et al. An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients. **Materia socio-medica**, v. 26, n. 3, p. 168–71, jun. 2014.

XUE, Y. et al. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. 46740, 29 out. 2012.

YAMADA, J.; AMAR, S.; PETRUNGARO, P. Psoriasis-associated periodontitis: a case report. **Journal of periodontology**, v. 63, n. 10, p. 854–7, out. 1992.

YOKOYAMA, K. et al. Effects of egg yolk antibody against Porphyromonas gingivalis gingipains in periodontitis patients. **Journal of oral science**, v. 49, n. 3, p. 201–6, set. 2007.

ZABOTTI, A. et al. Predictors, Risk Factors, and Incidence Rates of Psoriatic Arthritis Development in Psoriasis Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Rheumatology and Therapy**, v. 8, n. 4, p. 1519, 1 dez. 2021.

ZHANG, X. et al. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 28, n. 1, p. 33–43, 1 jan. 2022.

ZHAO, R. et al. Periodontal disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A case-control study. **Oral Diseases**, v. 25, n. 8, p. 2003–2009, 1 nov. 2019.

APÊNDICE A - IDENTIFICAÇÃO DO INDIVÍDUO

Nome		Código de Identificação:	
Endereço:			
Telefones:	Idade:	Raça:	
Nível socioeconômico: [] < 2 salários mínimos [] 3- 5 salários mínimos [] > 5 salários mínimos Nível educacional: [] < 8 anos [] > 8 anos QUAL O NÍVEL?			
Peso:	Altura:	IMC:	
HISTÓRIA MÉDICA: Diabetes: Sim [] Não [] Glicemia: GRAVIDADE APS: Hipertensão: Sim [] Não [] GRAVIDADE PSO: Histórico médico, uso de medicação: Obs adicionais:			
Última visita ao dentista: Motivo:			
Uso de tabaco / fumo:	Sim []	Não []	Quantidade
Halitose: Sim []	Não []		
Uso de álcool	Sim []	Não []	Quantidade
Tipo de bebida alcoólica	Frequência:		
Uso de antidepressivo / qual?	Frequência e tempo de uso		
Uso de ansiolítico/ qual?	Frequência e tempo de uso		
Higiene Bucal (escovação/fio dental)	Frequência		
Afastamento de atividade profissional	Frequência e tempo		
Condição bucal impacta sua vida social Sim[] Não []	Uso de drogas ilícitas. Se sim quais?		

ANEXO A – ÍNDICE DE PLACA SILNESS & LOE

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UFMG

Índice de Placa de Stillness & Loe:

Nome: _____ Reg FO-UFMG Nº: _____

PESOS PARA EXAME:

0- Ausência de placa

0,5- Presença de placa em pontos esparsos, fora da junção dento-gengival.

1- Presença de placa supra gengival, estendendo-se até 1/3 da superfície exposta do dente

2- Presença de placa supra gengival, cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície exposta

3- Presença de placa supra gengival, cobrindo mais de 2/3 da superfície exposta do dente.

SIGNIFICADOS:

1- ÓTIMO = 0 a 16%

2- BOM = 16 a 33%

3- MAU = 33 a 66%

4- PÉSSIMO = 66 a 100%

Data: _____

Dentes: 18,17,16,15,14	Dentes: 13,12,11,21,22,23	Dentes: 24,25,26,27,28	Subtotal:	Total:	Percentual/ Significado
Dentes: 48,47,46,45,44	Dentes: 43,42,41,31,32,33	Dentes: 34,35,36,37,38			

Data: _____

Dentes: 18,17,16,15,14	Dentes: 13,12,11,21,22,23	Dentes: 24,25,26,27,28	Subtotal:	Total:	Percentual/ Significado
Dentes: 48,47,46,45,44	Dentes: 43,42,41,31,32,33	Dentes: 34,35,36,37,38			

Data: _____

Dentes: 18,17,16,15,14	Dentes: 13,12,11,21,22,23	Dentes: 24,25,26,27,28	Subtotal:	Total:	Percentual/ Significado
Dentes: 48,47,46,45,44	Dentes: 43,42,41,31,32,33	Dentes: 34,35,36,37,38			

ANEXO B- FICHA PERIODONTAL (PERIODONTOGRAMA)

Paciente: _____ **Data:** _____

[illegible]

ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CASOS

N.º Registro COEP:

Título do Projeto:

Prezado Sr (a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará os efeitos da psoríase na boca, denominado: **“Condição periodontal e seus aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos, imunológicos e qualidade de vida autorrelatada relacionada a saúde bucal em indivíduos com psoríase e artrite psoriásica: estudos de caso-controle”**

Você foi selecionado (a) porque: possui diagnóstico de psoríase ou artrite psoriásica, está em idade de **18 a 65 anos**, não tomou antibiótico a menos de 3 meses, não usa aparelho ortodôntico, e não faz uso de medicamentos reconhecidamente capazes de alterar a resposta dos tecidos periodontais (fenitoína, imunossuppressores, bloqueadores do canal de cálcio, etc).

A sua participação nesse estudo consiste em ser examinado uma vez no dia da consulta com o dermatologista na própria dependência hospitalar, durante o tratamento dermatológico, onde serão feitos exames clínicos odontológicos em busca de quaisquer alterações, questionário e será coletado uma amostra de saliva para avaliação em laboratório. Essas avaliações duram cerca de 15 minutos. Havendo alguma alteração que precise de intervenção odontológica, **você será informado e orientado** quanto a necessidade de tratamento e possível diagnóstico.

Os riscos (e/ou desconfortos) envolvidos nesse estudo são referentes a coleta de dados e exame clínico periodontal, os quais serão feitos com instrumental devidamente esterilizado nos padrões exigidos: possível constrangimento do participante em relação ao questionário ou exame clínico será devidamente esclarecido pelo pesquisador, deixando o participante livre para decidir responder ou não às perguntas. A identidade do participante será mantida em sigilo mesmo após a realização da pesquisa. Os riscos relacionados ao exame clínico (avaliação dos dentes, gengiva, mucosa) será o possível constrangimento do participante em relação ao pesquisador e desconforto/ sensibilidade pelo uso de instrumentos na avaliação clínica.

Os benefícios de sua participação são: contribuir para construção do conhecimento em torno da psoríase e sua associação com problemas bucais e ajudar na busca de conhecimento para estratégias de saúde pública voltada à comunidade psoriásica.

Sua participação é muito **importante e voluntária** e, conseqüentemente, não haverá pagamento por participar desse estudo. Em contrapartida, você também não terá nenhum gasto.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação em todas as fases da pesquisa. Você poderá se recusar a participar ou a responder algumas das questões a qualquer momento, não havendo nenhum prejuízo pessoal se esta for a sua decisão.

Todo material coletado durante a pesquisa ficará sob a guarda e responsabilidade do pesquisador responsável no Departamento de Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgias Odontológicas da FOUFMG de pelo período de 5 (cinco) anos e, após esse período, será destruído.

Os resultados dessa pesquisa servirão para elaborar novos protocolos relacionados a saúde bucal de pacientes com psoríase, beneficiando novos usuários.

.....

.....

Participante

Pesquisador

Para todos os participantes, em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa, será observada, nos termos da lei, a responsabilidade civil. O Comitê de ética em pesquisa deverá ser contactado em casos de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos da pesquisa.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Amanda Almeida Costa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais

O presente termo será assinado em 02 (duas) vias de igual teor.

Belo Horizonte, data: ____/____/____

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data

Eu, Amanda Almeida Costa, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e agradeço pela sua colaboração e sua confiança. E-mail: amandacostaal@gmail.com

Telefone: (37) 999697500

Assinatura do pesquisador

Data

Contato: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br. AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901. Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Contato para esclarecimentos em relação aos aspectos éticos da pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLE

N.º Registro COEP:

Título do Projeto:

Prezado Sr (a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará os efeitos da psoríase na boca, denominado: **“Estudo caso-controle da associação entre psoríase e doenças periodontais: aspectos clínicos, imunológicos e qualidade de vida”**.

Você foi selecionado(a) porque é acompanhante de um paciente que: possui diagnóstico de psoríase, está em idade de **18 a 65 anos**, não tomou antibiótico a menos de 3 meses, não usa aparelho ortodôntico, e não faz uso de medicamentos reconhecidamente capazes de alterar a resposta dos tecidos periodontais (fenitoína, imunossuppressores, bloqueadores do canal de cálcio, etc).

A sua participação nesse estudo consiste em ser examinado apenas uma vez no dia da consulta, da pessoa que você está acompanhando, com o dermatologista na própria dependência hospitalar, onde serão feitos exames clínicos odontológicos em busca de quaisquer alterações, questionário e será coletado uma amostra de saliva para avaliação em laboratório. Essas avaliações duram cerca de 15 minutos. Havendo alguma alteração que precise de intervenção odontológica, **você será informado e orientado** quanto a necessidade de tratamento e possível diagnóstico.

Os riscos (e/ou desconfortos) envolvidos nesse estudo são referentes a coleta de dados e exame clínico periodontal, os quais serão feitos com instrumental devidamente esterilizado nos padrões exigidos: possível constrangimento do participante em relação ao questionário ou exame clínico será devidamente esclarecido pelo pesquisador, deixando o participante livre para decidir responder ou não às perguntas. A identidade do participante será mantida em sigilo mesmo após a realização da pesquisa. Os riscos relacionados ao exame clínico (avaliação dos dentes, gengiva, mucosa) será o possível constrangimento do participante em relação ao pesquisador e desconforto/ sensibilidade pelo uso de instrumentos na avaliação clínica.

Os benefícios de sua participação são: contribuir para construção do conhecimento em torno da psoríase e sua associação com problemas bucais e ajudar na busca de conhecimento para estratégias de saúde pública voltada à comunidade psoríaca.

Sua participação é muito **importante e voluntária** e, conseqüentemente, não haverá pagamento por participar desse estudo. Em contrapartida, você também não terá nenhum gasto.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação em todas as fases da pesquisa. Você poderá se recusar a participar ou a responder algumas das questões a qualquer momento, não havendo nenhum prejuízo pessoal se esta for a sua decisão.

Todo material coletado durante a pesquisa ficará sob a guarda e responsabilidade do pesquisador responsável no Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgias Odontológicas da FOUFG de pelo período de 5 (cinco) anos e, após esse período, será destruído.

Os resultados dessa pesquisa servirão para elaborar novos protocolos relacionados a saúde bucal de pacientes com psoríase, beneficiando novos usuários.

.....

Participante

.....

Pesquisador

Para todos os participantes, em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa, será observada, nos termos da lei, a responsabilidade civil. O Comitê de ética em pesquisa deverá ser contactado em casos de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos da pesquisa.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Amanda Almeida Costa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais

O presente termo será assinado em 02 (duas) vias de igual teor.

Belo Horizonte, data: ____/____/____

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data

Eu, Amanda Almeida Costa, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e agradeço pela sua colaboração e sua confiança. Email: amandacostaal@gmail.com
Telefone: (37) 999697500

Assinatura do pesquisador

Data

Contato: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br - AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901. Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005

ANEXO D - Questionário oral impacts on daily performance (OIDP)

problema (dificuldade ou aborrecimento) que possa ter tido na sua vida diária *durante os últimos 6 meses* causada pelos **seus dentes**. Pense cuidadosamente e não tenha pressa. Vou-lhe apresentar uma *lista com 9 atividades* que incluem aquelas que você desempenha (faz) na sua vida diária (no dia-a-dia).

COLUNA A

Como você poderia dizer se seus dentes lhe causaram alguma dificuldade para (citar a atividade), durante os últimos 6 meses?

ATIVIDADES:

COMER (ex. comer o que você quiser, morder maçãs, cenoura crua, beber alimentos frios ou quentes)

FALAR (ex. pronunciar alguma palavra, principalmente começada com “s”)

LIMPAR A SUA BOCA (escovar, passar fio dental, bochechar)

MOSTRAR SEUS DENTES sem se sentir envergonhado, constrangido (ex. ao sorrir ou gargalhar, ao falar, ao abrir a sua boca)

DORMIR

MANTER SEU ESTADO EMOCIONAL tornando-o mais emotivo (ex. chorar fácil), ficar triste ou facilmente mais irritado que o normal

REALIZAR SUAS TAREFAS ESCOLARES USUAIS OU SEUS ESTUDOS (ex. falta de concentração durante as aulas, faltar às aulas)

SAIR COM SEUS AMIGOS (ex. festas, passeios, reuniões)

PRATICAR OUTRAS ATIVIDADES – ESPORTES

COLUNA B

Durante os últimos 6 meses, quantas vezes você teve essa dificuldade para (ATIVIDADE)?
Nos últimos 6 meses quantas vezes você teve essa dificuldade?

1. Frequência: () nunca nos últimos 6 meses:

() uma ou duas vezes por mês

() uma ou duas vezes por semana

() 3-4 vezes por semana

() todos ou quase todos os dias

1. Se afetado, qual a duração?

() até 5 dias no total

() até 15 dias no total

() até 30 dias no total

() até 3 meses no total

() mais de 3 meses no total

COLUNA C

Numa escala de 0 a 5, fale o número que melhor representa a **gravidade** (o quanto isto o aborreceu) do problema/dificuldade, sendo que o número 0 representa “nenhum efeito” e 5 representa “extremo efeito”

0 1 2 3 4 5

0= nenhum efeito
moderado efeito

1= muito pouco efeito
4= muito efeito

2= pouco efeito
5= extremo efeito

3=

COLUNA D

Qual foi a maior causa da sua dificuldade para (ATIVIDADE)?

() desconforto () dor () insatisfação com a aparência

() limitação de função (como, por exemplo, deixar de abrir a boca)

() outros. Qual? _____

COLUNA E

Agora pense, considerando a causa da sua dificuldade em (ATIVIDADE) em maior detalhe, qual das opções abaixo você considera a CONDIÇÃO ESPECÍFICA da sua dificuldade em (ATIVIDADE):

() não sei

() dor de dente

() aftas

() dente com mobilidade, mole

() cor dos dentes

() mau hálito

() posição dos dentes (dentes tortos ou muito para frente, espaços)

() forma ou tamanho dos dentes

() deformidade da boca ou da face

() sensação de boca seca

() alteração do paladar

() gosto ruim na boca

() sangramento nas gengivas

() gengiva afastada, alta

() abscesso gengival, pus

() barulho ao abrir ou fechar a boca

() dificuldade para abrir a boca

() restauração mal feita

() dentadura ou prótese mal adaptada

() aparelho ortodôntico

() outro motivo

1 **ANEXO E – ARTICLE 1**

2 **The association between periodontitis and the impact of oral health on the**
3 **quality of life of individuals with psoriasis and psoriatic arthritis**

4 **Number of Words: 3,853; tables:6; supplementary figure:1; references:47**

5

6 **Conflict of interest and funding**

7 The authors declare having no conflicts of interest.

8

9

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between psoriasis (PSO), psoriatic arthritis (PsA) and periodontitis (PE), and the Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL) impacts on individuals with psoriatic disease's daily activities compared to the non-psoriatic ones.

Materials & Methods: 296 individuals with psoriatic disease (PSO n= 210, APS n= 86) (cases) and 359 without these diseases (controls) were included. Complete periodontal examinations and collection of variables of interest were performed. The Brazilian version of the *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP) instrument was applied.

Results: The prevalence of PE was higher in PsA (57.0%; OR=2.67 95%CI 1.65–4.32; $p<0.001$) than in PSO (34.3%; OR=1.05 95% CI 0.73–1.51; $p<0.001$) compared to controls (33.1%). Both PsA and PSO groups showed more sites and teeth with 4-6mm probing depth (PD) and had higher OIDP scores than controls ($p<0.001$), thus indicating worse self-reported quality of life. PE, PSO+PE and consumption of alcohol/anxiolytics significantly influenced OHRQoL ($p<0.05$). The influence of periodontal parameters on OHRQoL was observed for the presence of PE; PD >6 mm; clinical attachment level >6 mm; higher plaque index, % sites and teeth with bleeding on probing ($p<0.05$).

Conclusion: Negative impacts of PE on the OHRQoL were demonstrated. The ones having PSO and especially PsA and PE presented significantly worse indicators.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, periodontitis, quality of life.

34 **Introduction**

35 The term periodontal diseases encompass changes that affect periodontal
36 tissues which protect and insert the teeth, such as gingivitis and periodontitis
37 (PE). PE is characterized by host-mediated, microbiologically associated
38 inflammation, resulting in loss of periodontal attachment (1). Susceptibility to PE
39 is related to polymicrobial disorders that result in dysbiosis considering its
40 complex pathogenesis. The precise mechanisms that lead to the onset of PE are
41 not completely known yet, although studies have shown that PE onset and
42 progression depend on an imbalance in the individual's immunoinflammatory
43 response to dental biofilm microorganisms. Since the presence of biofilm is
44 essential but not sufficient for PE onset, the recognition of microbial components
45 by defense cells and the production of inflammatory mediators is indeed
46 crucial(2). This recognition can activate the acquired immune response, leading
47 to the differentiation of T-helper cells (Th) into Th1, Th2, Th17 or T-regulatory
48 cells (Treg)(3). Th1 and Th2 cells of the adaptive immune system are the main
49 agents in the pathogenesis of immune-mediated diseases. Th17 cells and the
50 cytokines IL-17 and IL-23 seem to play fundamental roles(3).

51 Since the American Academy of Periodontology (1999) workshop
52 considerable evidence has emerged regarding potential effects of PE on
53 systemic diseases such as endocrine, cardiac, autoimmune disorders and
54 adverse pregnancy outcomes(4–6).

55 Psoriasis (PSO) is a chronic inflammatory skin disease characterized by
56 the inflammation of the dermis and epidermis. Its prevalence varies due to
57 country-specific variations and the methodological variability of epidemiological

studies, but in a global analysis, it has been outlined to vary from 0.14% to almost 3%. Given the growing and the aging of worldwide population and the fact that PSO primarily affects the adults, the burden associated with PSO may continue to increase(7). Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory musculoskeletal disease that has been defined as an inflammatory arthritis associated with PSO and seronegative for rheumatoid factor. PsA occurs in 2-3% of the general population, but among patients with PSO the prevalence varies from 6% to 42%, with involvement of the skin, nails, bones, tendons, ligaments, synovial membrane and joints(8,9).

Increasing evidence supports the association between PSO, PsA and multiple comorbidities including obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, anxiety and depression (10,11) and PE (6,12–15).

The hypothesis of an association between these diseases is that PE can play a direct and indirect role in the development or exacerbation of psoriatic disease, as both consist of a complex interrelationship between cell types of the innate and acquired immune system, immunological factors produced by T cells, dendritic and Th1-mediated cells, through the IL-23/IL-17 axis and because they share some risk factors (e.g., diabetes and smoking) (16,17).

The relationship between PE, PSO and especially PsA has gaps and the pathophysiological paths of this association are not completely elucidated. To date, only 4 studies have been reported on the association of PE and PsA. (12–14,18) Hence, literature is significantly scarce in relation to studies that address the impact of OHRQoL of individuals with psoriatic disease.

This study is then justified by the need for greater knowledge about the potential association between PSO, PsA and PE, and the similarities in their comorbidities and risk factors, and also to seek a greater understanding of OHRQoL of the affected individuals. Thus, we hypothesized that higher OIPD scores are associated with the presence of worse periodontal clinical conditions in individuals with psoriatic disease.

The aim of this case-control study was to evaluate periodontal status, its clinical and epidemiological aspects and the impact of OHRQoL in PSO and PsA individuals compared to those without psoriatic disease.

Materials and Methods

Sampling

The sample size calculation was based on a variation of around 10% prevalence of PE among individuals with psoriatic disease, as reported by Mendes *et al.*(19) and Mishra *et al.*,(13) and a PE prevalence of 30-40% among controls and 50-60% among psoriatic individuals was assumed. The calculation was performed using the Fleiss method, with continuity correction using statistical software⁶. Based on a significance level of 0.05, 80% power and a case-control ratio of 1:2, 77 cases and 153 controls were determined to be the minimum required. However, during the data collection period (April 2020 – December 2022), 655 individuals were examined and considered eligible. The final sample consisted of 297 individuals in the case group, 210 individuals with PSO and 86 with PsA, and 359 without psoriasis (controls).

⁶ Open Epidemiologic Statistics for Public Health, version 3.01, Boston, MA, USA.

PSO individuals were selected from those undergoing treatment and monitored at the Department of Dermatology at Hospital Eduardo de Menezes, and at the Center for Specialized Medicine, Teaching and Research in Belo Horizonte, Brazil, from March 20, 2020 until July 30, 2022. The control group consisted of individuals without any dermatological disease, selected from relatives, companions or employees of the respective reference centers.

The following inclusion criteria were established: individuals aged 35 to 65 years, presence of ≥ 14 teeth(20) and absence of contraindications for clinical periodontal examination. Exclusion criteria included individuals undergoing antibiotic therapy or periodontal treatment over the last three months. During clinical periodontal examinations, third molars were included only when in the position of second molars (19).

This study was approved by the Research Ethics Committee from the Federal University of Minas Gerais – Brazil (#CAAE 20156019.0.0000.5149) and followed the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 2013. All participants were informed about the study procedures and signed a consent form before participating in the study.

Variables of interest

The following variables of interest were collected during the interviews: gender, age, family income, educational level, flossing (yes/no), toothbrushing frequency (times/day), body mass index (BMI), diabetes(21), use of anxiolytics and antidepressants, smoking(22) and alcohol consumption (yes, no/occasional).

Quality of Life assessment

A Brazilian version of the *Oral Impacts on Daily Performance* (OIDP) questionnaire was applied to assess OHRQoL (23,24). It assesses the frequency and severity of oral impact on individuals' daily performances, as such: (1) physical performance (eating and enjoying food, speaking and hearing clearly, teeth cleaning); (2) psychological performance (sleeping and relaxing, smiling showing teeth without embarrassment, maintaining balanced emotional state); (3) social performance (throughout their main job or social role, enjoying contact with people). The occurrence of any difficulty is recorded dichotomously (yes/no) and the frequency is indicated by the duration period with the following scores: (1) lesser than once a month, or an interval of up to 5 days total; (2) once or twice a month, or an interval of up to 15 days total; (3) once or twice a week, or an interval of up to 30 days total; (4) three or four times a week, or an interval of up to 3 months total and (5) every or almost every day, or an interval of more than 3 months total. Regarding severity, it varies between "no severity" (0) and "extremely severe" (5). The maximum score is 200 and it is equivalent to multiplying the frequency by the severity, with the final score given by the sum of the difficulties reported in the 8 categories ($200 = 8 \text{ categories} \times 5 \text{ frequencies} \times 5 \text{ severity scores}$). The higher the score, the worse the OHRQoL is shown.

Clinical periodontal examination

The level of oral hygiene was assessed using the plaque index (PI) (25). Scores for each site were added and mean values were recorded per tooth and individual. Periodontal parameters were then evaluated in all teeth, and values for each of the four sites (mesial, distal, buccal and lingual) were recorded: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP).

A manual periodontal probe model UNC-15, a clinical mirror and gauze were used.⁷

Intra and inter-examiner agreement

Examinations, interviews and the OIDP questionnaire application were conducted by three experienced and trained periodontists (AAC, FOC and VSM). Intra- and inter-examiner agreements for periodontal examinations were performed in a pilot study with 12 individuals using the Kappa test and the intraclass correlation coefficient (ICC). The Kappa values for PD and CAL were >0.93 and the ICC >0.90.

Definition and staging of periodontitis

Stages I, II, III and IV were included, according to the Tonetti *et al* (2018) criteria (1).

Diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis

The diagnosis and severity of the disease (mild, moderate or advanced) were established by the group of dermatologists associated with the reference centers.

The psoriasis area and severity index (PASI)(26) was used and made available in all medical records. The PASI examines four regions of the body: (I) head and neck, (II) hands and arms, (III) chest, abdomen and back (trunk) and (IV) buttocks, thighs and legs. Each region is given a score to show how much each is affected by PSO (area) and another for how bad the PSO is (severity). The area score can range from 0 (no psoriasis) to 6 (all skin affected). Each

⁷ UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

region's severity score is evaluated by adding redness, thickness, and scale scores, each of which is rated from 0 to 4, with a maximum of 12. The following cutoffs are used for severity: <7 mild, 7–12 moderate and >12 advanced psoriasis.

For the PsA diagnosis, The CASPAR criteria (27) was used: presence of confirmed inflammatory joint disease (joints, spine, or entheses); with at least three of these elements: current PSO, history of PSO or family history of PSO; dactylitis; bone formation in articular area (hands/feet); negative rheumatoid factor and psoriatic nail dystrophy. The sensitivity and specificity of the CASPAR criteria are 99.7% and 99.1%, respectively.

Statistical analysis

Initially, the groups were compared in relation to the following variables: gender, age, family income, educational level, use of dental floss, BMI, diabetes, continuous use of anxiolytics, antidepressants, smoking and alcohol consumption using Chi-square, Fischer and Mann-Whitney tests when appropriate. Regarding periodontal parameters (IP, BOP, PD, CAL) the values per individual were obtained by summing the measurements from all periodontal sites and expressed as means and/or percentages.

An indicator was created in relation to OHRQoL, calculating the product between frequency and severity, multiplied by 100 and divided by 200. In the descriptive analysis of qualitative variables, absolute and relative frequencies were used, while for quantitative variables, measures of position, central tendency and dispersion were used. To compare categorical variables regarding QoL indicators, the Mann-Whitney and Kruskal -Wallis tests were used. The

analysis of the frequency and severity of indicators of difficulty in carrying out daily activities using the OIDP are presented in Bootstrap intervals with a 95% confidence interval (CI). When the CI of an item does not overlap with one of another item within a group, there is statistical evidence that the items mean are statistically different. The software used in the analyzes was R.⁸ Results with $p < 0.05$ were considered significant.

Results

The sample consisted of 210 psoriasis individuals (PSO), 86 with PsA and 359 controls, 407 women and 248 men, with a mean age of 47.5 (± 5.1) years for the control group, 49.7 (± 4.2) years for the PSO group ($p < 0.001$); and 48.8 (± 4.3) for the PsA group ($p = 0.011$) (Table 1). Regarding variables of interest, PSO individuals presented significantly higher values of the occurrence of diabetes ($p = 0.004$), alcohol consumption ($p = 0.001$), antidepressants ($p = 0.006$) and anxiolytics ($p = 0.008$), as well as higher BMI ($p < 0.001$) (Table 1) when compared to controls. PsA individuals also showed greater antidepressants ($p < 0.001$) and anxiolytics use ($p = 0.013$), diabetes ($p = 0.002$) and higher BMI ($p < 0.001$) compared to controls. In addition, data demonstrated PsA individuals had greater alcohol ($p = 0.040$) and antidepressants ($p = 0.036$) consumption than PSO individuals.

Table 2 shows the comparison between groups regarding periodontal parameters. PsA individuals showed significantly more PE (57.0%; OR=2.67, 95%CI: 1.65-4.32 $p < 0.001$), while PSO (34.3%; OR=1.05; 0.73-1.51; $p < 0.001$)

⁸ R software originally created by Ross Ihaka and Robert Gentleman, University of Auckland, New Zealand (version 3.6.1).

than controls. PsA and PSO group revealed a greater number of sites and teeth with PD 4-6mm than controls ($p<0.001$). PD mean in PsA was significantly higher than in PSO ($p=0.004$) and controls ($p=0.001$), as well as in the comparison between PSO and controls ($p<0.001$). CAL frequency of >6 mm was higher in PsA group, and significantly higher than in PSO group ($p<0.001$) and controls ($p=0.001$). Regarding BOP, higher mean values were observed in PsA, followed by PSO and controls (PsA>PSO>Controls; $p<0.001$) and (PSO>controls; $p=0.034$]. As for IP; PsA group presented significantly higher and worse scores than those reported in the PSO group ($p=0.001$) and controls ($p<0.001$).

When analyzing OHRQoL, PsA group presented a significantly higher mean impact ($p= 0.011$) than controls (Supplementary Figure 1). Interestingly, when using the OIDP stratification into no impact (0), low (1-15), medium (16-45) and high (45-200) scores a significant difference was identified among PSO and PsA individuals, who have a higher mean of high OIDP scores when compared to controls ($p<0.001$). High OIDP scores indicate worse OHRQoL.

Table 3 shows the characterization of individuals regarding each OIDP activity, in frequency and severity. A significant difference exists when there is no overlap between CI as in the comparison of the frequency of discomfort when speaking between patients with and without PE in the control group: those with PE experienced discomfort when speaking more frequently than those without PE. It is observed that in the control and PSO groups, 11 items do not overlap, indicating a significant difference between them, and that they are worse in the presence of PE. In the PsA group, the situation is reversed and 11 items overlap. This result may suggest that PsA disease is more debilitating and has a greater

impact on the individual's overall QoL, so that they feel and report less discomfort in the presence of PE or even worry less about their oral condition.

When evaluating the influence of variables of interest on QoL in a dichotomous manner (without/with impact), Table 4 shows that alcohol and anxiolytics use, presence of periodontitis, and psoriasis with periodontitis were significant ($p<0.001$). In the final logistic regression model, PE ($p<0.001$) and alcohol/anxiolytic use ($p=0.002$) remained significantly (Table 5).

Regarding periodontal parameters influence on QoL (Table 6), a significant difference was observed for the presence of PE; PD > 6mm; CAL >6mm ($p<0.001$); higher plaque index ($p=0.002$), higher BOP % of sites ($p=0.005$) and teeth ($p=0.006$). There was a higher PD<3mm (41.6%) percentage of sites in individuals without impact and sites with PD>6mm in individuals with impact (3.1%) ($p<0.001$). Also, higher PD>6mm % of teeth (8.1% - $p<0.001$) in individuals with impact, with the same occurring for CAL > 6mm [% of sites (8.4%) and teeth (14.5%) - ($p <0.001$)]. These data demonstrated that a worse clinical periodontal condition had a negative impact on the analyzed individuals' OHRQoL (Table 6).

Discussion

The present study demonstrated a risk association between PSO and PE, with PsA individuals having significantly worse OHRQoL indicators. A significantly higher PE prevalence was observed among PsA individuals (57%) when compared to controls (33.1%). In PSO (34.35%), the comparison was not significant despite the higher prevalence. PsA individuals had a 2.67 greater chance of developing PE than controls (OR =2.67; $p<0.001$). Additionally, they

presented a significantly worse periodontal clinical condition, expressed by higher means of PI, BOP, PD, CAL as well as % of sites with PD 3-6 mm and >6 mm.

A high prevalence of PE in psoriatic disease individuals is reported in several studies,(12–14,19,28–30) most of which addressed PSO. The literature does not always categorize PSO and PsA conditions separately. Most studies address PSO and some encompass PsA, (12–14,18) referring to these two categories of disease uniquely in their discussion, using terms such as “psoriatic disease” or even “psoriasis group”. This fact directly impacts the possibility of better understanding the prevalence of PE, specifically in PsA. However, within the available literature, when separately evaluating PSO and PsA, the high prevalence of PE in our study (57%) in PsA is very similar to the literature, as reported in the recent study by Mishra *et al.* (13) [(PsA (58.18%) vs. control (42.72 – $p=0.042$)). Due to this gap in the literature, it is of high relevance that new studies should aim at individuals with PsA to better elucidate whether their possible greater immune vulnerability puts them at greater risk for PE, credited to the fact of greater severity of psoriatic disease.

Regarding the worse periodontal condition of PSO individuals, our findings corroborate other recent and robust studies reported (12,14,19,28). Our definition of “robust” was based on full-mouth examinations, significant samples and well-defined criteria for PE and psoriatic disease, bringing greater reliability to the findings.

A possible association between PE and increased risk of immune-mediated inflammatory diseases has been increasingly recognized. Although the biological mechanism that explains the increased risk of psoriatic disease among individuals with PE is unknown, several hypotheses have been proposed. One is

related to its shared pathology, since exaggerated immune responses to the microbiota present on the epithelial surface are observed in both conditions, suggesting a genetic predisposition that affects dendritic cells and the expression of toll-like receptors (9,16,31,32). Therefore, these pathologies (PE, PsA and PSO) are immune-mediated and present similar etiopathogenic pathways, involving greater susceptibility of an individual with an immune response deficiency and common risk factors.

Observational studies have also confirmed findings of the association between PE and psoriatic disease (12,18,19). However, it is worth mentioning some limitations of these studies, such as: (i) use of retrospective data obtained from medical records(12,14); (ii) use of periodontal indexes to define PE(18,28,29); (iii) small samples(18,28,29); (iv) self-reported information on periodontal conditions and PSO(29,33) and (v) causality bias, as the diseases share numerous risk factors (e.g. smoking and diabetes) (6,15). To date, these limitations may together be an important factor in the presence of conflicting results and moderate evidence for an association between these diseases.

This study demonstrated that individuals with PSO and PsA showed significantly higher BMI values, anxiolytics/antidepressants use and occurrence of diabetes than controls. Those with PSO had greater alcohol consumption than controls ($p=0.001$), and those with PsA had greater alcohol ($p=0.040$) and antidepressants ($p=0.036$) use than PSO individuals. These data corroborate previous findings, since these variables can contribute to systemic triggers activation leading to immunological changes (exacerbation in the expression of cytokines), endocrine and behavioral disorders (lack of hygiene, smoking and

other harmful habits) which can predispose greater susceptibility to these diseases (4).

It is noteworthy that mood disorders (particularly depression) have been suggested to be significantly more prevalent in PSO individuals (up to 62%) than in the general population (4 to 10%)(10). Other mental health comorbidities such as anxiety and suicidal ideation have been reported to be more prevalent in psoriatic disease individuals (34).

Contributing factors for this higher prevalence have been reported as: (1) the disease physical impact, with compromised dermal integrity and symptoms such as pain, itching, joint stiffness (35); (2) the clinical signs of the disease, such as skin disfigurement, negatively and directly impacting self-perception of one's own body (35) and (3) psychiatric disorders that may result in and contribute to the progression of psoriatic disease, suggesting that psoriatic disease and psychiatric conditions (e.g. depression) may have overlapping biological mechanisms – explained by an inflammatory model (10,34).

Several studies have reported that PSO strongly influences global QoL of psoriatic individuals(36–38) and a recent systematic review indicates a higher prevalence of depression and anxiety in PsA, demonstrating worse QoL of these individuals(39).

As evidence suggests that psoriatic patients have worse oral conditions and worse periodontal parameters, it can be assumed that the QoL of these individuals is even more negatively affected by oral changes. Literature already corroborates to the fact that oral conditions such as pain, cavities, tooth mobility

and tooth loss, have negative effects on the well-being of individuals, especially in those with PE (38,40).

However, this is the first study that addresses OHRQoL in PsA individuals to date, particularly targeting periodontal condition. Only one recent study(41) evaluated OHRQoL in PSO. The authors reported a risk association between PSO and PE, with individuals with both diseases having significantly worse OHRQoL indicators. In addition, PE and PSO severity significantly increased these negative effects.

The hypothesis proposed in the study that individuals with PsA and PE would present worse OHRQoL indicators was confirmed. Results demonstrated that PsA group had significantly higher mean impact on OHRQoL ($p=0.011$) than the controls. A significant difference was identified among PsA and PSO individuals, who had higher means of high OIDP scores when compared to controls ($p<0.001$). High OIDP scores indicate worse QoL. These data reinforce the existing, albeit scarce, literature on the impact of psoriatic disease on OHRQoL (38,41).

A higher percentage of individuals with an impact on QoL was observed in those with PE (45.8%) when compared to those without PE (28.7%) when evaluating QoL and periodontal parameters. Thus, our findings corroborate those of negative impacts of PE on OHRQoL, reinforcing the literature that points out that worse periodontal conditions negatively and significantly affect individuals' routine activities. Literature reports studies using the OIDP to assess OHRQoL (40–43) while others used different instruments, such as the Oral Health Impact Profile questionnaire (OHIP-14) (44,45).

Some limitations must be attributed to the present study. The main one being inherent to a case-control study which does not demonstrate a causal link due to temporality; with our data, it is not possible to determine whether PE led to greater susceptibility to psoriatic disease or whether individuals with psoriatic disease develop more PE. Patient-reported outcomes (PROMs) such as the questionnaire application in an interview form may have potential interviewer bias, however the extensive impact grading [from 0 (null) to 5 (maximum)] tends to minimize this effect.

On the other hand, advantages can also be cited as (i) high number of individuals in the sample, increasing the statistical power of the study, since PSO has a low prevalence, making it difficult to obtain large samples; (ii) PSO and PsA diagnosis by specialized physicians; (iii) full mouth periodontal examination with robust criteria for PE definition, as it is recognized that the quality of periodontal data and the criteria for defining PE strongly impacts the results of association studies(46); and (iv) uniform methodology for clinical assessment and questionnaire application. However, we highlight the need for additional studies in different populations, with different study designs to expand our knowledge on OHRQoL in psoriatic disease patients.

Thus, our study can be considered an important starting point for investigations into OHRQoL PsA patients and the association between PE and psoriatic disease, highlighting the inclusion of PE as another important comorbidity associated mainly with PsA. Also, the need for attention to the oral condition and its impacts of OHRQoL by both dentists and doctors of these individuals who already present greater physical-emotional vulnerability is advised.

Periodontists and dermatologists must broaden their clinical vision, examining the oral cavity and dermatological lesions, providing a holistic view of the individual. Multidisciplinary interaction is desirable to improve the impact of these diseases on the QoL of individuals with psoriatic disease and PE.

Conclusion

This study demonstrated the negative impacts of PE on the OHRQoL of the analyzed individuals, being PSO, mainly PsA and PE individuals presenting significantly worse OHRQoL indicators.

Acknowledgments

This study was supported by the National Council for Scientific and Technological Development - CNPq, Brazil (Productivity research grants nº 307034/2015-1; nº 307024/2015-6 and funding nº 402158/2016-4).

References

1. 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;45:S149–61. DOI: [10.1111/jcpe.12945](https://doi.org/10.1111/jcpe.12945)
2. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* . 2014;64(1):57–80. DOI: [10.1111/prd.12002](https://doi.org/10.1111/prd.12002)
3. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* . 2019;20(14). <https://doi.org/10.3390/IJMS20143394>
4. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol* . 2013;40:S8–19. doi.1111/jcpe.12064
5. 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;1,47(3):268–88. DOI: [10.1111/jcpe.13189](https://doi.org/10.1111/jcpe.13189)
6. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Wetter D. Periodontitis and risk of psoriasis : a systematic review and. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31:857–62. DOI: [10.1111/jdv.14051](https://doi.org/10.1111/jdv.14051)
7. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ* . 2020; 28 ,369. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1590>
8. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* . 2018; 48(1):28–34. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.003)
9. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden

- of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD open* . 2017;3(2):e000588. DOI: [10.1136/rmdopen-2017-000588](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000588)
10. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* . 2014;134(6):1542–51. DOI: [10.1038/jid.2013.508](https://doi.org/10.1038/jid.2013.508)
 11. Fleming P, Bai JW, Pratt M, Sibbald C, Lynde C, Gulliver WP. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis : a systematic review of observational studies and clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;798–807. DOI: [10.1111/jdv.13891](https://doi.org/10.1111/jdv.13891)
 12. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* . 2017; 31(2):288–93. DOI: [10.1111/jdv.13814](https://doi.org/10.1111/jdv.13814)
 13. Mishra S, Johnson L, Agrawal S, Rajput S. Assessment of Periodontal status in Patients with Psoriatic Arthritis: A retrospective, case-control study. *J Clin Exp Dent* . 2021;13(8):776–83 DOI: [10.4317/jced.58125](https://doi.org/10.4317/jced.58125)
 14. Su N-Y, Huang J-Y, Hu C-J, Yu H-C, Chang Y-C. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *PeerJ* . 2017;5:e4064. DOI: [10.7717/peerj.4064](https://doi.org/10.7717/peerj.4064)
 15. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022 Jan 1;28(1):33–43. DOI: [10.1111/odi.13617](https://doi.org/10.1111/odi.13617)
 16. Dalmády S, Kemény L, Antal M, Gyulai R. Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis . Vol. 16, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2020; p. 101–8. DOI: [10.1080/1744666X.2019.1700113](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1700113)
 17. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* . 2015 ;27(2):127–33. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000147](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000147)

18. Polineni S, Gopinath H, Ramani JR, Yadav S, Aravindakshan R, Yerragudi N, et al. The association of psoriasis and psoriatic arthritis with periodontitis: A hospital-based case-control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* . 2023;0:1–5. DOI: [10.25259/IJDVL.331.2022](https://doi.org/10.25259/IJDVL.331.2022)
19. Mendes VS, Cota LOM, Costa AA, Oliveira AMSD, Costa FO. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. *J Periodontol* . 2019;1–9. Doi.10.1002/JPER.18-0394
20. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* . 2004;75(6):839–43. DOI: [10.1902/jop.2004.75.6.839](https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.6.839)
21. ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S13–27. DOI: [10.2337/dc18-S002](https://doi.org/10.2337/dc18-S002)
22. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol*. 2000;71(5):743–51. DOI: [10.1902/jop.2000.71.5.743](https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5.743)
23. Adulyanon S, Vourapukjaru J, Sheiham A. Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1996;24(6):385–9. DOI: [10.1111/j.1600-0528.1996.tb00884.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1996.tb00884.x)
24. Abegg C, Fontanive VN, Tsakos G, Davoglio RS, de Oliveira MMC. Adapting and testing the oral impacts on daily performances among adults and elderly in Brazil. *Gerodontology* . 2015;32(1):46–52. DOI: [10.1111/ger.12051](https://doi.org/10.1111/ger.12051)
25. Silness J, L  e H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22(1):121–35. DOI: [10.3109/00016356408993968](https://doi.org/10.3109/00016356408993968)
26. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* . 1978; 157(4):238–44. DOI: [10.1159/000250839](https://doi.org/10.1159/000250839)

27. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* . 2006; 54(8):2665–73. DOI: [10.1002/art.21972](https://doi.org/10.1002/art.21972)
28. Fadel HT, Flytström I, Calander A-M, Bergbrant I-M, Heijl L, Birkhed D. Profiles of Dental Caries and Periodontal Disease in Individuals With or Without Psoriasis. *J Periodontol*. 2013;84(4):477–85. DOI: [10.1902/jop.2012.120119](https://doi.org/10.1902/jop.2012.120119)
29. Lazaridou E, Tsikrikoni A, Fotiadou C, Kyrmanidou E, Vakirlis E, Giannopoulou C, et al. Association of chronic plaque psoriasis and severe periodontitis: A hospital based case-control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(8):967–72. DOI: [10.1111/j.1468-3083.2012.04615.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04615.x)
30. Moura MF, Cota LOM, Silva TA, Cortelli SC, Ferreira GA, López MM, et al. Clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal treatment in individuals with rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Odontology* . 2021; 109(2):484–93. DOI: [10.1007/s10266-020-00566-0](https://doi.org/10.1007/s10266-020-00566-0)
31. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):779–98. Doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x
32. Sharma A, Raman A, Pradeep A. Association of chronic periodontitis and psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. *Oral Dis* . 2015;21(3):314–9. DOI:10.1111/odi.12271
33. Nakib S, Han J, Li T, Joshipura K, Qureshi AA. Periodontal disease and risk of psoriasis among nurses in the United States. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(6):1423–9. DOI: [10.3109/00016357.2013.766360](https://doi.org/10.3109/00016357.2013.766360)
34. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2017;31(12):1999–2009. DOI: [10.1111/jdv.14460](https://doi.org/10.1111/jdv.14460)

35. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PCM, van Weel C, Duller P, van der Valk PGM, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol* . 2007;156(6):1346–9. DOI:10.1111/j.1365-2133.2007.07916.x
36. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;18–23. DOI: [10.1136/ard.2004.033217](https://doi.org/10.1136/ard.2004.033217)
37. Palijan T Žarkovi, Kovaevi D, Vlastelica M, Dadi-Hero E, Sarilar M. Quality of life of persons suffering from schizophrenia, psoriasis and physical disabilities. *Psychiatr Danub*. 2017;29(1):60–5. DOI: [10.24869/psyd.2017.60](https://doi.org/10.24869/psyd.2017.60)
38. Salman A, Yucelten AD, Sarac E, Saricam MH, Perdahli-fis N. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families : a cross-sectional study. *Ann Bras Dermatology*. 2018;93(6):819–23. doi: [10.1590/abd1806-4841.20186981](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186981)
39. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis* . 2019; 22(6):967–73. doi: 10.1111/1756-185X.13553.
40. Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Kressin NR. Oral health-related quality of life of periodontal patients. *J Periodontal Res* . 2007;42(2):169–76. DOI:10.1111/j.1600-0765.2006.00930.x
41. Costa AA, Cota LOM, Mendes VS, Oliveira AMSD, Cyrino RM, Costa FO. Periodontitis and the impact of oral health on the quality of life of psoriatic individuals: a case-control study. *Clin Oral Investig* . 2021;25(5):2827–36. doi: 10.1007/s00784-020-03600-1
42. Needleman I, McGrath C, Floyd P, Biddle A. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. *J Clin Periodontol* . 2004; 31(6):454–7. DOI:10.1111/j.1600-051X.2004.00498.x
43. Wandera MN, Engebretsen IM, Rwenyonyi CM, Tumwine J, Åstrøm AN.

- Periodontal status, tooth loss and self-reported periodontal problems effects on oral impacts on daily performances, OIDP, in pregnant women in Uganda: A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Oct 14;7:89. doi: 10.1186/1477-7525-7-89.
44. Borges T de F, Regalo SC, Taba M, Siéssere S, Mestriner W, Semprini M. Changes in Masticatory Performance and Quality of Life in Individuals With Chronic Periodontitis. *J Periodontol* . 2013;84(3):325–31. doi: 10.1902/jop.2012.120069
 45. Llanos AH, Benítez Silva CG, Ichimura KT, Rebeis ES, Giudicissi M, Romano MM, et al. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res* . 2018;32:e006. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006.
 46. Costa FO, Guimarães AN, Cota LOM, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci*. 2009;51(2):199–206. doi: 10.2334/josnurd.51.19.

Tables and Figures

Table 1. Comparative analysis of variables of interest in the studied groups.

Table 2. Periodontal parameters of the studied groups.

Table 3. Comparison between groups in relation to frequency and severity for each OIDP item,

Table 4. Dichotomous influence of variables of interest on quality of life.

Table 5. Logistic regression of variables of interest associated with impacts on quality of life.

Table 6. Association analysis between quality of life and periodontal parameters.

Supporting Figure 1. Stratification of OIDP scores between groups

Table 1. Comparative analysis of variables of interest in the studied groups.

Variables	Group			A-B		A-C		B-C	
	Control (A) (n = 359)	Psoriasis (B) (n = 210)	Psoriatic arthritis (C) (n = 86)	p	OR CI (95%)	p	OR CI (95%)	p	OR CI (95%)
Gender									
Feminine	225 (62.7%)	128 (61.0%)	48 (55.81%)	0.683*	1	0.984*	1	0.768*	1
Masculine	134 (37.3%)	82 (39.0%)	38 (44.19%)		1.08 (0.76; 1.53)		1.00 (0.61; 1.62)		0.93 (0.55; 1.55)
Age (years)									
Mean $\pm$ s.d.	47.5 $\pm$ 5.1	49.7 $\pm$ 4.2	48.8 $\pm$ 4.3	<0.001 ‡	-	0.011 ‡	-	0.840‡	-
Income									
1-2 Brazilian Minimum Wage (BMW)	146 (40.7%)	84 (40.0%)	33 (38.4%)	0.439*	1	0.926*	1	0.636*	1
3-4 BMW	129 (35.9%)	85 (40.5%)	32 (37.2%)		1.15 (0.78; 1.68)		1.10 (0.64; 1.88)		0.96 (0.54; 1.7)
5 BMW or more	84 (23.4%)	41 (19.5%)	21 (24.4%)		0.85 (0.54; 1.34)		1.11 (0.6; 2.03)		1.3 (0.67; 2.53)
Educational level									
< 8 years	248 (69.1%)	144 (68.6%)	55 (64.0%)	0.899*	1	0.360*	1	0.442*	1
> 8 years	111 (30.9%)	66 (31.4%)	31 (36.0%)		1.02 (0.71; 1.48)		1.26 (0.77; 2.06)		1.23 (0.73; 2.08)
Smoking									
No	314 (87.5%)	183 (87.1%)	69 (80.2%)	0.911*	1	0.082*	1	0.129*	1
Yes	45 (12.5%)	27 (12.9%)	17 (19.8%)		1.03 (0.62; 1.72)		1.72 (0.93; 3.18)		1.67 (0.86; 3.25)
Alcohol consumption									
No	159 (44.3%)	93 (44.3%)	27 (31.4%)	0.999*	1	0.029*	1	0.040 *	1
Yes	200 (55.7%)	117 (55.7%)	59 (68.6%)		1.00 (0.71; 1.41)		1.74 (1.05; 2.87)		1.74 (1.02; 2.95)
Flossing									
No	200 (56.0%)	122 (58.1%)	51 (59.3%)	0.660*	1	0.582*	1	0.848*	1
Yes	157 (44.0%)	88 (41.9%)	35 (40.7%)		0.92 (0.65; 1.30)		0.87 (0.54; 1.41)		0.95 (0.57; 1.58)
Brushing									
1 time	12 (3.3%)	10 (4.8%)	6 (7.0%)	0.638*	1	0.303*	1	0.741†	1
2 times	104 (29.1%)	63 (30.0%)	25 (29.1%)		0.73 (0.30; 1.78)		0.48 (0.16; 1.41)		0.66 (0.22; 2.01)
3 or 4 times	242 (67.6%)	137 (65.2%)	55 (64.9%)		0.68 (0.29; 1.61)		0.82 (0.59; 1.14)		0.88 (0.59; 1.29)
Antidepressant use									
No	320 (89.9%)	172 (81.9%)	61 (70.9%)	0.006 *	1	<0.001 *	1	0.036 *	1

Yes	36 (10.1%)	38 (18.1%)	25 (29.1%)		1.96 (1.20; 3.21)		3.64 (2.04; 6.5)		1.86 (1.04; 3.32)
Anxiolytics use									
No	306 (86.4%)	161 (77.8%)	65 (75.6%)	0.008*	1	0.013*	1	0.684*	1
Yes	48 (13.6%)	46 (22.2%)	21 (24.4%)		1.82 (1.16; 2.85)		2.06 (1.15; 3.67)		1.13 (0.63; 2.04)
Diabetes									
No	333 (93.0%)	180 (85.7%)	71 (82.6%)	0.004 *	1	0.002 *	1	0.492*	1
Yes	25 (7.0%)	30 (14.3%)	15 (17.4%)		2.22 (1.27; 3.89)		2.81 (1.41; 5.61)		1.27 (0.64; 2.5)
Body mass index									
Mean ± s.d.	24.8 ± 1.8	25.8 ± 2.2	26.6 ± 3.1	<0.001‡	-	<0.001‡	-	0.055‡	-
Quality of life									
Mean ± s.d.	3.3 ± 6.4	12.6 ± 25.5	14.6 ± 27.0	0.052§	-	0.011 §	-	0.322‡	-
Quality of life									
Not impacted	243 (67.7%)	134 (63.8%)	49 (57.0%)			0.060*		0.272*	
Impacted	116 (32.3%)	76 (36.2%)	37 (43.0%)	0.345*	1		1		1
					1.19 (0.83; 1.70)		1.58 (0.98; 2.56)		1.33 (0.8; 2.22)

Chi-square test (*), Fisher's exact test (†), Student's t-test (‡) and Mann-Whitney test (§). Significant values in bold.

[number of teeth (%)]									
≤ 3mm	219 (2.5%)	174 (3.5%)	37 (1.8%)						
4 to 6 mm	7,583 (88.1%)	4,336 (86.5%)	1,701 (81.5%)	0.002*	1	<0.001*	1	<0.001*	1
> 6mm	800 (9.3%)	506 (10.1%)	350 (16.8%)		0.72 (0.59; 0.88)		1.33 (0.93; 1.89)		1.84 (1.29; 2.64)
CAI (mm)					0.80 (0.63; 1.00)		2.59 (1.79; 3.75)		3.25 (2.22; 4.76)
Mean ± s.d	3.4 ± 0.7	3.9 ± 0.6	4.1 ± 0.6	<0.001†	-	<0.001†	-	0.004†	-
% bleeding surfaces									
Mean ± s.d	39.7 ± 14.4	43.7 ± 17.5	50.9 ± 15.8	0.034†	-	<0.001†	-	<0.001†	-
% bleeding teeth									
Mean ± s.d	62.1 ± 19.3	61.7 ± 16.8	68.0 ± 16.2	0.821†	-	0.007†	-	0.002†	-
Plaque Index									
Mean ± s.d	39.4 ± 11.1	40.6 ± 10.0	44.9 ± 11.3	0.101†	-	<0.001†	-	0.001†	-

Chi-square test (*) and Student's t test (†). probing depth (PD), clinical attachment level (CAL). Significant values in bold.

Table 3. Comparison between groups in relation to frequency and severity for each OIDP item

OIDP	Control		Psoriasis		Psoriatic arthritis	
	-PE	+PE	-PE	+PE	-PE	+PE
Frequency						
Eating	0.46 (0.35; 0.58)	0.47 (0.29; 0.67)	0.43 (0.30; 0.57)	2.10 (1.60; 2.58)	0.59 (0.33; 0.86)	1.78 (1.16; 2.39)
Speaking	0.04 (0.01; 0.08)	0.22 (0.13; 0.32)	0.07 (0.03; 0.12)	1.40 (0.97; 1.87)	0.05 (0.00; 0.14)	0.94 (0.45; 1.43)
Tooth cleaning	0.30 (0.21; 0.40)	0.52 (0.34; 0.72)	0.30 (0.18; 0.43)	2.17 (1.72; 2.65)	0.32 (0.08; 0.59)	1.41 (0.84; 1.98)
Smiling	0.33 (0.24; 0.43)	0.11 (0.03; 0.21)	0.10 (0.05; 0.17)	0.42 (0.17; 0.75)	0.19 (0.08; 0.32)	0.76 (0.33; 1.29)
Sleeping	0.00 (0.00; 0.00)	0.22 (0.11; 0.35)	0.02 (0.10; 0.33)	0.72 (0.39; 1.11)	0.27 (0.05; 0.51)	0.65 (0.24; 1.06)
Maintaining emotional state	0.01 (0.00; 0.04)	0.34 (0.18; 0.53)	0.19 (0.09; 0.30)	0.67 (0.31; 1.04)	0.16 (0.00; 0.38)	0.18 (0.00; 0.47)
Activities	0.01 (0.00; 0.03)	0.08 (0.03; 0.13)	0.09 (0.03; 0.17)	0.25 (0.07; 0.49)	0.30 (0.05; 0.57)	0.24 (0.00; 0.57)
Leisure	0.18 (0.12; 0.24)	0.17 (0.09; 0.25)	0.23 (0.14; 0.33)	0.72 (0.39; 1.12)	0.51 (0.27; 0.78)	0.37 (0.08; 0.73)
Gravity						
Eating	0.57 (0.45; 0.7)	0.61 (0.43; 0.82)	0.49 (0.28; 0.70)	2.10 (1.63; 2.57)	0.86 (0.43; 1.38)	1.59 (1.04; 2.16)
Speaking	0.03 (0.00; 0.06)	0.38 (0.24; 0.54)	0.38 (0.24; 0.56)	1.40 (0.97; 1.87)	0.49 (0.22; 0.81)	1.04 (0.53; 1.53)

Tooth cleaning	0.20 (0.12; 0.28)	0.61 (0.41; 0.81)	0.28 (0.16; 0.42)	2.03 (1.60; 2.50)	0.32 (0.08; 0.65)	1.22 (0.73; 1.71)
Smiling	0.45 (0.34; 0.57)	0.17 (0.07; 0.30)	0.38 (0.22; 0.54)	0.44 (0.17; 0.78)	0.41 (0.14; 0.73)	0.65 (0.24; 1.14)
Sleeping	0.00 (0.00; 0.00)	0.25 (0.12; 0.39)	0.09 (0.02; 0.17)	0.69 (0.36; 1.07)	0.24 (0.03; 0.49)	0.65 (0.24; 1.06)
Maintaining emotional state	0.03 (0.00; 0.06)	0.42 (0.26; 0.60)	0.20 (0.10; 0.33)	0.61 (0.28; 0.94)	0.35 (0.11; 0.65)	0.16 (0.00; 0.41)
Activities	0.01 (0.00; 0.03)	0.14 (0.07; 0.24)	0.17 (0.07; 0.30)	0.33 (0.11; 0.61)	0.11 (0.00; 0.27)	0.24 (0.00; 0.57)
Leisure	0.30 (0.19; 0.40)	0.37 (0.22; 0.52)	0.17 (0.06; 0.30)	0.93 (0.56; 1.38)	0.24 (0.05; 0.49)	0.78 (0.33; 1.22)

*Bootstrap range. The values marked in bold indicate the non-overlapping CIs comparing the groups with and without periodontal disease, that is, those with significant differences.

Table 4. Dichotomous influence of variables of interest on quality of life

Variables	Quality of life		p
	Not impacted (n = 426)	Impacted (n = 229)	
Diabetes			
Yes	40 (57.1%)	30 (42.9%)	0.146*
No	385 (65.9%)	199 (34.1%)	
Body mass index			
Mean $\pm$ s.d	25.3 $\pm$ 2.2	25.5 $\pm$ 2.3	0.253†
Smoking			
Yes	59 (66.3%)	30 (33.7%)	0.790*
No	367 (64.8%)	199 (35.2%)	
Alcohol consumption			
Yes	222 (59.0%)	154 (41.0%)	<0.001*
No	204 (73.1%)	75 (26.9%)	
Flossing			
Yes	179 (63.9%)	101 (36.1%)	0.642*
No	245 (65.7%)	128 (34.3%)	
Brushing			
1 time	16 (57.1%)	12 (42.9%)	0.270*
2 times	118 (61.5%)	74 (38.5%)	
Three times	291 (67.1%)	143 (32.9%)	
Antidepressant use			
Yes	63 (63.6%)	36 (36.4%)	0.779*
No	360 (65.1%)	193 (34.9%)	
Anxiolytics use			
Yes	58 (50.4%)	57 (49.6%)	<0.001*
No	360 (67.7%)	172 (32.3%)	
Gender			
Feminine	274 (67.3%)	133 (32.7%)	0.116*
Masculine	152 (61.3%)	96 (38.7%)	
Age (years)			
Mean $\pm$ s.d	48.4 $\pm$ 5.0	48.2 $\pm$ 4.4	0.645**
Income			
1-2 BMW	166 (63.1%)	97 (36.9%)	0.069*
3-4 BMW	173 (70.3%)	73 (29.7%)	
5 BMW or more	87 (59.6%)	59 (40.4%)	
Educational level			
< 8 years	300 (67.1%)	147 (32.9%)	0.102*
> 8 years	126 (60.6%)	82 (39.4%)	
Smoking			
Yes	59 (66.3%)	30 (33.7%)	0.790*
No	367 (64.8%)	199 (35.2%)	
Periodontitis			
Yes	130(30.5%)	110 (48.0%)	<0.001*
No	296 (69.5%)	119 (52%)	
Group			
PE+ control	74 (62.2%)	45 (37.8%)	0.121*
Psoriatic Arthritis +PE	27 (55.1%)	22 (44.9%)	0.826*
PE+ psoriasis	29 (40.3%)	43 (59.7%)	<0.001*

*Chi-Square Test and Student's t test (†). Brazilian Minimum Wage (BMW). Significant values in bold.

Table 5. Logistic regression of variables of interest associated with impacts on quality of life

Variables	Full model			Final model		
	β	p	OR (95% CI)	β	p	OR (95% CI)
Gender (Ref. Female)						
Masculine	0.21	0.247	1.23 (0.87; 1.74)			
Income (Ref. 3 to 4 BMW)						
1 to 2 BMW	0.24	0.222	1.28 (0.86; 1.89)	0.27	0.164	1.32 (0.89; 1.94)
5 BMW or more	0.58	0.011	1.78 (1.14; 2.80)	0.57	0.011	1.78 (1.14; 2.77)
Educational level (ref. < 8 years)						
> 8 years	0.39	0.038	1.47 (1.02; 2.13)			
Alcohol consumption (Ref. No)						
Yes	0.53	0.004	1.69 (1.19; 2.42)	0.56	0.002	1.74 (1.23; 2.47)
Anxiolytics use (Ref. No)						
Yes	0.72	0.001	2.05 (1.32; 3.18)	0.66	0.002	1.93 (1.26; 2.95)
Diabetes (Ref. No)						
Yes	0.44	0.112	1.55 (0.90; 2.66)			
Body mass index	-0.03	0.531	0.97 (0.90; 1.06)	-	-	-
Group (Ref. Control)						
Psoriasis	0.12	0.537	1.13 (0.77; 1.67)			
Psoriatic arthritis	0.15	0.586	1.16 (0.68; 1.96)	-	-	-
Periodontitis (Ref. No)						
Yes	0.66	< 0.001	1.93 (1.34; 2.78)	0.65	< 0.001	1.92 (1.36; 2.71)

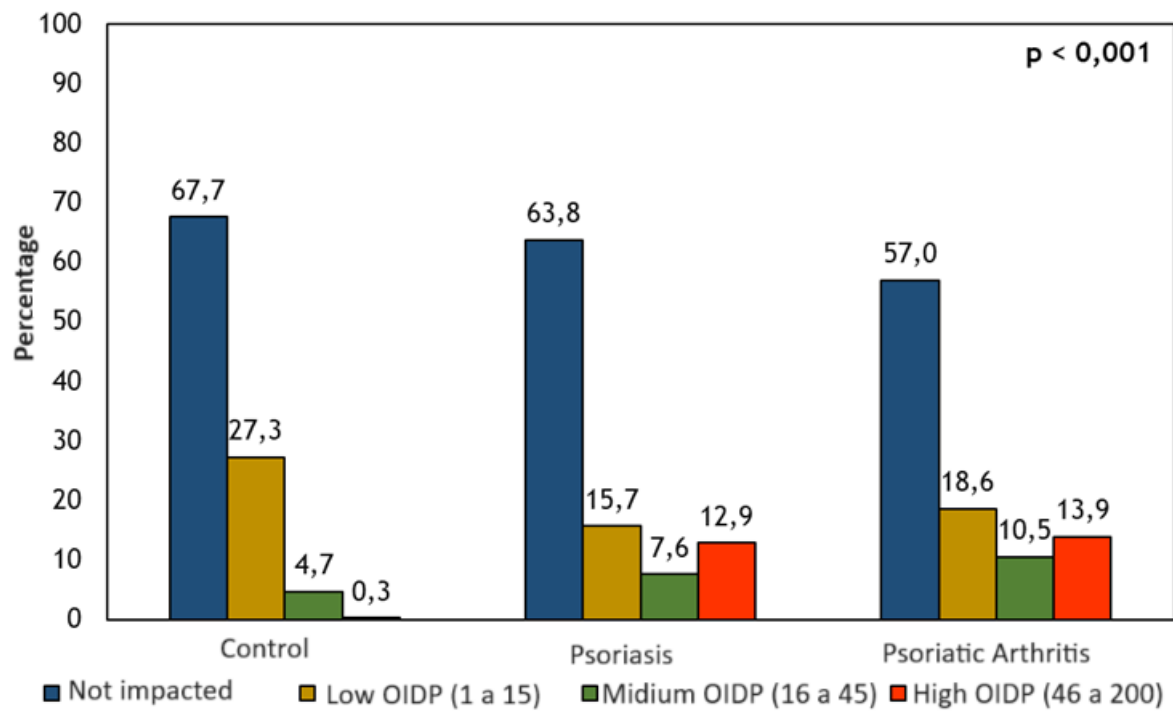
Hosmes-Lemeshow test (p = 0.170) / AOC = 0.645 / Sensitivity = 0.245 / Specificity = 0.938 / Pseudo R2 = 9.3%. Brazilian Minimum Wage (BMW). Significant values in bold

Table 6. Association analysis between quality of life and periodontal parameters

Variables	Quality of life		p
	Not impacted (n = 426)	Impacted (n = 229)	
Periodontitis			
Yes	130 (54.2%)	110 (45.8%)	< 0.001*
No	296 (71.3%)	119 (28.7%)	
Number of teeth			
Mean $\pm$ s.d	23.9 $\pm$ 3.0	24.1 $\pm$ 2.7	0.558 [†]
PD [number of sites (%)]			
$\leq$ 3mm	16,967 (41.6%)	8,631 (39.1%)	< 0.001*
4 to 6 mm	22,959 (56.4%)	12,776 (57.8%)	
> 6mm	803 (2.0%)	685 (3.1%)	
PD [number of teeth (%)]			
$\leq$ 3mm	2,932 (28.8%)	1,438 (26.0%)	< 0.001*
4 to 6 mm	6,755 (66.3%)	3,640 (65.9%)	
> 6mm	495 (4.9%)	445 (8.1%)	
PD (mm)			
Mean $\pm$ s.d	3.0 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.8	< 0.001[†]
CAL [number of sites (%)]			
$\leq$ 3mm	3,626 (8.9%)	276 (2.7%)	< 0.001 *
4 to 6 mm	35,785 (87.8%)	9,050 (88.9%)	
> 6mm	1,325 (3.3%)	858 (8.4%)	
CAL [number of teeth (%)]			
$\leq$ 3mm	276 (2.7%)	154 (2.8%)	< 0.001*
4 to 6 mm	9,050 (88.9%)	4,570 (82.8%)	
> 6mm	858 (8.4%)	798 (14.5%)	
CAL (mm)			
Mean $\pm$ s.d	3.6 $\pm$ 0.7	3.8 $\pm$ 0.8	< 0.001[†]
% bleeding surfaces			
Mean $\pm$ s.d	41.2 $\pm$ 15.7	44.8 $\pm$ 16.6	0.005[†]
% bleeding teeth			
Mean $\pm$ s.d	61.4 $\pm$ 18.3	65.3 $\pm$ 17.9	0.006[†]
Plaque index			
Mean $\pm$ s.d	39.7 $\pm$ 10.7	41.9 $\pm$ 11.2	0.002[†]

Chi-square test (*) and Mann-Whitney test ([†]); probing depth (PD); clinical attachment level (CAL). Significant values in bold.

Supplementary Figure 1. Stratification of OIDP scores between groups



n= 655; p<0.001(Chi-square test). Note: The higher the OIDP, the worse the quality of life.

ANEXO F- ARTICLE 2

IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL FINDINGS IN PSORIATIC ARTHRITIS, PSORIASIS, AND PERIODONTITIS INDIVIDUALS

Running title: Psoriasis and periodontitis

One-sentence summary

This study aims to evaluate periodontopathogens and immunological markers in individuals with psoriatic arthritis, psoriasis, compared to non-psoriatic individuals with and without periodontitis.

Words count: 3,331; 4 tables; 50 references.

Conflict of interest

The authors declare there are no conflicts of interest.

Funding information

The study was self-funded by the authors and their institutions.

Data availability statement

Data supporting the findings of this study are available upon reasonable request to the corresponding author.

Abstract

Increasing evidence suggests an association between psoriasis (PSO), psoriatic arthritis (PSA), and periodontitis (PE), as suggested for other systemic diseases. This study aimed to evaluate *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* levels (by qPCR) and quantify the salivary biomarkers RANKL, OPG, Survivin and IL-17 (by

ELISA) in individuals with PSO and PSA, compared to non-psoriatic individuals with and without PE. From a previous case-control study with 655 participants, 192 non-smokers, and non-diabetics were randomly selected, matched by gender, and allocated into 6 groups (control, PSO, and PSA, with and without PE; n=32 per group). The results revealed higher counts of *P. gingivalis*, *T. forsythia*, and *T. denticola* in the groups with PE than those without PE ($p<0.05$). Higher counts of these periodontopathogens were observed in the PSA group with PE followed by PSO with PE compared to controls. Additionally, there were significant intergroup differences in the levels of RANKL ($p=0.039$), IL-17, and survivin ($p<0.001$) (PSA>PSO>Controls). In individuals with PSA and PE, the levels of OPG, IL-17, and survivin were significantly higher than in PSA without PE. Positive correlations between RANK-L, IL-17, and survivin, and negative correlations for OPG were observed concerning all periodontal clinical parameters analyzed ($p<0.001$). It was concluded that individuals with psoriatic disease and PE presented significantly worse microbiological conditions and higher levels of the biomarkers studied, with these results being even more expressive in individuals with PSA and PE.

Keywords: Psoriasis, psoriatic arthritis, periodontitis, microbiology, cytokines

Introduction

Periodontitis (PE) is characterized by a microbiologically associated, host-mediated inflammation resulting in periodontal attachment loss. Considering its complex pathogenesis, susceptibility to PE is related to polymicrobial disorders resulting in dysbiosis and the individual's inflammatory and immune response. (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018) In recent decades, considerable evidence has emerged on the potential effects of PE on (and its association with) systemic diseases such as endocrine, cardiac, neurodegenerative, and autoimmune disorders.(LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017)

Psoriasis (PSO) is a chronic inflammatory skin disease characterized by dermis and epidermis inflammation. Psoriatic arthritis (PSA) is a chronic inflammatory disease defined as inflammatory arthritis, usually seronegative for rheumatoid factor, associated with PSO, and characterized by extensive bone resorption.(GLADMAN *et al.*, 2005) Increasing evidence supports the association between PSO, PSA, and multiple comorbidities (SHAH *et al.*, 2017), including obesity, metabolic syndrome, cerebrovascular disease, anxiety and depression (FLEMING *et al.*, 2017; HEDEMANN *et al.*, 2022) and PE (EGEBERG *et al.*, 2017a; MISHRA *et al.*, 2021; SU *et al.*, 2017; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017).

Association between the diseases hypothesizes that PE may play a direct and indirect role in the development or exacerbation of psoriatic disease, as both consist of a complex interrelationship between cell types of the innate and acquired immune systems, immunological factors produced by T cells, by the IL-23/IL-17 axis, and by sharing risk factors (e.g., diabetes and smoking) (MEASE, 2015; UNGPRASERT; WIJARNPREECHA; WETTER, 2017; ZHANG *et al.*, 2022).

It is well recognized that rheumatoid arthritis (RA) and PE share many common pathological features, such as chronic inflammation induced by proinflammatory cytokines and destruction of connective and bone tissues.(LI *et al.*, 2018) Furthermore, previous results demonstrate a relationship between the presence of inflammation associated with periodontal pathogens and the development of RA.(BARTOLD; MARIOTTI, 2017) Thus, pathogens such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,

Porphyromonas gingivalis, *Tarennella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, are sources of repeated transient systemic bacteremias, increasing susceptibility to RA through the dissemination of inflammation. (LI *et al.*, 2018)

P. gingivalis, commonly elevated in PE, could also citrullinate particular proteins/peptides, inducing an autoimmune response and increasing the susceptibility of individuals to RA. This may be due to antibodies against citrullinated proteins/peptides being a common serological finding in both RA and PE. (DE PABLO *et al.*, 2009b; LI *et al.*, 2018)

Both dysregulated gut and skin microbiomes have been found in associated with psoriatic disease. However, the role of the gut microbiome in psoriatic disease pathogenesis and the associated immune response has been an emerging research focus, including evaluating the potential effects of the microbiome as a therapeutic target. (HIDALGO-CANTABRANA *et al.*, 2019; MYERS *et al.*, 2019; OLEJNICZAK-STARUCH *et al.*, 2021; SCHER *et al.*, 2015) To date, the role of the oral microbiome in psoriatic disease has not been studied.

Additionally, there is also biological plausibility based on the concept of exacerbation inflammation exacerbation by cytokines action and the periodontal microbiome contributing to the systemic inflammatory burden at a level that affects the occurrence, severity, and progression of other chronic inflammatory diseases. (BARTOLD; MARIOTTI, 2017)

Thus, this study aimed to evaluate the levels of *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, and *P. intermedia* (using qPCR) and quantify the salivary biomarkers RANKL, OPG, survivin IL-17 (using ELISA) in individuals with PSO and PSA, compared to non-psoriatic individuals, in the presence and absence of PE.

Materials and methods

Study design and sampling

A case-control clinical study of the association between PE, PSO, and PSA was initially developed, involving 655 individuals: 210 individuals with PSO, 86 with PSA, and 359

controls without psoriatic disease. (COSTA *et al.*, 2024) This study was designed from this population to investigate the microbiological and immunological outcomes of this association.

Individuals with PSO were selected from those undergoing treatment and being monitored at the Department of Dermatology of the Eduardo de Menezes Hospital, Hospital das Clínicas, and the Center for Specialized Medicine, Teaching and Research in Belo Horizonte, Brazil. The control group consisted of individuals without any dermatological disease, selected from relatives, companions, or employees of the respective reference centers.

The results of the clinical case-control study revealed the following frequency of PE: PSO group (34.3%; n=72); PSA (57.0%; n=49) and controls (33.1%; n=119). Furthermore, individuals with PE and PSO, and mainly PSA, presented a worse quality of life related to oral health. The detailed clinical results of this study are reported in our previous study(COSTA *et al.*, 2024).

Thus, from the total sample of 655 individuals, for randomization purposes, 32 individuals were randomly selected in each group with and without PE, paired by gender for immunological and microbiological analyses. Thus, a total of 192 individuals were analyzed and allocated to 6 groups (controls, PSO, and PSA with and without PE [n=32 per group]).

The following inclusion criteria were established: non-diabetic, non-smokers, individuals aged 35 to 65 years, presence of ≥ 14 teeth(PAPANTONOPOULOS, 2004), and absence of contraindications for clinical periodontal examination. The exclusion criteria were: individuals undergoing antibiotic therapy, continuous use of anti-inflammatory drugs, or periodontal treatment in the last three months. During the clinical periodontal examinations, third molars were included only when in the position of the second molars. (MENDES *et al.*, 2019b)

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Brazil (CAAE 20156019.0.0000.5149).

Sample size calculation

The ideal sample size to ensure adequate power for the microbiological data, as the primary outcome of this study, was calculated considering: differences of at least 6.6 percentage points between groups for the proportion of red complex species, with a standard deviation of 5.0 percentage points, based on previous findings by Liebsch *et al.* (LIEBSCH *et al.*, 2019) and Mendes *et al.* (MENDES *et al.*, 2023). These calculations determined that 32 individuals per group would be needed to provide 90% power with a α of 0,05.

Variables of interest

The following data of interest were collected during the interviews: sex, age, body mass index (BMI), diabetes (ADA, 2018), use of anxiolytics and antidepressants, smoking (TOMAR; ASMA, 2000), and alcohol consumption (yes, no/occasional).

Periodontal Clinical Examination

Following the same methodology as the case-control clinical study (COSTA *et al.*, 2024), the following periodontal clinical parameters were collected for all participants: plaque index (PI), and probing depth (PD); clinical attachment level (CAL); bleeding on probing (BOP) were evaluated in all teeth, in four sites (mesial, distal, buccal and lingual): using a manual periodontal probe model UNC-15^{***}, clinical mirror, and gauze.

Intra- and inter-examiner agreement

The examinations, interviews, and the OIDP questionnaire were conducted by three experienced and trained periodontists (A.A.C, F.O.C and V.S.M). Intra- and inter-examiner agreements were performed using the Kappa test and the intraclass correlation coefficient (ICC), carried out in a pilot study with 12 individuals. The Kappa values for PS and NIC were greater than 0.93 and the ICC > 0.90.

Definition and staging of periodontitis, psoriasis, and psoriatic arthritis

^{***} UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

For PSO diagnosis the psoriasis area and severity index (PASI) was used and for PSA diagnosis, the CASPAR criteria was used. These were described in detail in the case-control clinical study (COSTA *et al.*, 2024) and summarized below: individuals with moderate, severe, or advanced PE (stage II, III, and IV) were included, according to the criteria defined by Tonetti *et al.* (2018). (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018) Total periodontitis was determined by the sum of stages II, III, and IV. The PSO and PSA diagnosis and severity (mild, moderate, or advanced) were established by the group of dermatologists associated with the reference centers.

Biomarkers quantification: salivary sample

Saliva samples were collected from participants for biomarkers quantification. Individuals were instructed not to eat or drink for at least one hour before saliva collection. Unstimulated saliva was collected using the spit method, in which participants were instructed to spit into a sterile collection tube for five minutes. (KHURSHID *et al.*, 2016) Then, all samples were centrifuged at $350 \times g$ for 10 minutes, diluted (1:1) in phosphate-buffered saline containing protease inhibitors, divided into aliquots, and stored at -80°C . The collection was always performed in the morning.

Quantification of RANKL, OPG, Survivin, and IL-17 was performed using commercially available ELISA reaction kits [(DuoSet® ELISA Human TRANCE/RANK L/TNFSF11 Kit, DuoSet®, ELISA Human Osteoprotegerin/TNFRSF11B and Quantikine® ELISA Kit Human, Survivin Immunoassay - R&D Systems Minneapolis, MN, USA) and Human IL-17 (Interleukin 17-ELISA Kit, USCN)]. The tests were performed according to the manufacturer's instructions.

Microbiological analysis

As described in a previous study (CORTELLI *et al.*, 2015) subgingival biofilm samples were collected. Supragingival dental plaque was removed using a sterile curette, and a sterile paper point was inserted into the sites with residual pockets ≥ 5 mm in the test

and control groups and held for 10s. Then, the paper points were placed in a vial containing 1.0 ml of phosphate-buffered saline (pH 7.4), inserted into a mini-tube, and kept on ice. To obtain bacterial dispersion, a vortex mixer at maximum speed was used for 1 min and stored in a freezer at -90°C until further analysis. Genomic DNA (gDNA) was extracted and purified using a commercial genomic DNA mini-kit. The total microbial count of *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, and *T. denticola* was performed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) with the LuminoCt® SYBR® Green qPCR Ready Mix detection system (Sigma-Aldrich). The primer concentration, as well as the ideal conditions for the amplification process to occur, were previously established for each primer set included in the study. qPCR was performed on the 7500 Fast Real-Time PCR System from Applied Biosystems. An initial cycle at 95°C for five min; 40 cycles of 95°C for 30 s, 55°C for 30 s and 72°C for one min; and a final cycle of 72°C for five min.

Statistical analysis

Initially, the groups were compared regarding the following variables: sex, age, BMI, continuous use of anxiolytics, antidepressants, and alcohol consumption using the Chi-square, Fisher's exact, and Mann-Whitney tests, when appropriate. Regarding periodontal parameters (CAL, BOP, PI, PD), the values per individual were obtained by adding the measurements of all periodontal sites and expressed as means and standard deviations (s.d.).

The distribution of microbiological and immunological data was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test and descriptive statistics were obtained. Given a non-normal distribution of data, the groups were compared using the Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test, and ANOVA (one-way) when appropriate. The Spearman correlation test was performed to assess the correlation between biomarker levels and periodontal clinical parameters. All analyses were performed using R statistical software (R software created by Ross Ihaka & Robert Gentleman, University of Auckland, New Zealand (version 3.6.3). Results with $p < 0.05$ were considered significant.

Results

Table 1 shows the demographic characteristics of interest and the periodontal clinical parameters of the studied groups ($n=192$). All groups with and without PE were homogeneous with no significant differences for any variables studied (age, alcohol

use, use of anxiolytics, antidepressants, and BMI; $p > 0.05$). As expected, the groups with and without PE differed significantly for all periodontal clinical parameters. Table 2 reports the microbiological quantification of periodontopathogens in the studied groups. The following findings were observed: (1) significantly higher mean values of *P. gingivalis* in +PE individuals when compared to -PE in the control group ($p = 0.041$), PSO ($p = 0.030$) and PSA ($p = 0.032$), with the highest mean in the PSA +PE group (7.88 ± 22.1) and a statistically significant inter-group difference ($p = 0.003$); (2) *T. forsythia* with significantly higher mean values for +PE when compared to -PE in the control group ($p < 0.001$), PSO ($p = 0.006$) and PSA ($p = 0.007$), with the highest mean in the PSA +PE group (27.2 ± 51.4) and significant inter-group differences ($p < 0.001$); (3) *T. denticola* significantly higher mean values for +PE when compared to -PE in the control group ($p = 0.014$), PSO ($p = 0.036$) and PSA ($p = 0.027$), with the highest mean in the PSA +PE group (6.3 ± 3.8) with significant inter-group differences ($p < 0.001$). Furthermore, it was observed that the total bacterial load was significantly higher in +PE individuals compared to -PE, with a significant inter-group difference ($p = 0.019$). Regarding *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis*, no intra- and inter-group differences were found ($p > 0.005$).

Analyzing the levels of the salivary biomarkers in +PE and -PE groups, it was observed that in the analysis between the control, PSO, and PSA groups, there was a statistically significant difference for the biomarkers RANKL ($p = 0.039$), IL-17 and survivin ($p < 0.001$) except for OPG ($p = 0.104$) (table 3). RANKL showed higher salivary levels in PSA +PE (48.8 ± 16.7) but without a significant difference concerning PSA -PE. However, the levels of OPG, IL-17, and survivin were significantly higher in PSA +PE when compared to the PSA -PE group (OPG: 3987.6 ± 611.4 , $p = 0.026$; IL-17: 14.6 ± 89.4 , $p = 0.001$ and survivin: 28.7 ± 13.2 , $p = 0.035$). Interestingly, the same occurs in PSO +PE in relation to PSO -PE (OPG: 3417.8 ± 816.7 , $p = 0.009$; IL-17: 10.3 ± 73.1 , $p = 0.002$ and survivin: 21.3 ± 9.6 , $p = 0.038$).

The correlations between the levels of RANK-L, OPG, IL-17, and survivin and the clinical periodontal parameters of PD, CAL, and BOP are presented in Table 4. Significant weak to moderate correlations ($p < 0.001$) were observed between the salivary levels of all biomarkers and clinical periodontal parameters. The OPG salivary level was negatively correlated with all periodontal clinical parameters ($p < 0.001$). In

contrast, a significant positive correlation was observed between IL-17, RANK-L, and survivin salivary levels with all periodontal clinical parameters ($p < 0.001$) (Table 4).

Discussion

This study revealed that psoriatic disease and periodontitis individuals had significantly higher bacterial count levels for the following pathogens studied: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, and *T. denticola* and that individuals with PSA revealed even higher bacterial levels than individuals with PSO. Additionally, salivary levels of OPG, IL-17, and survivin were also significantly higher in PSO and PSA individuals with PE.

It is important to emphasize that in the search for greater knowledge about the pathogenesis of PSA, which is still emerging, previous studies were based on the available and more consolidated knowledge about RA and PE. (GOLDRING; GRAVALLESE, 2000; RITCHLIN *et al.*, 2003).

Interestingly, we observed that *P. Gingivalis*, *T. Forsythia*, and *T. denticola* presented higher mean values in PSA+PE when compared to the other +PE groups, and these groups showed significant differences between themselves. These data may suggest a microbiota with greater virulence potential in individuals with PSA+PE when compared to the systemically healthy +PE.

A. actinomycetemcomitans and *P. intermedia* did not demonstrate intra- or inter-group differences ($p > 0.005$). It is worth mentioning that for microbiological analysis we selected target-specific bacteria. This means that these pathogens are chosen based on the literature, which demonstrates that these species may be related in the association between the diseases - that is, we did not work with the complete microbiome of the region. Considering this, we can understand that other species of the genus *Prevotella*, that were not quantified in this study, may have predominated in the sites, while the levels of the species *A. actynomicetemcomitans* were low in relation to the total load, as generally observed (not always making clear the evident differences and comparisons). (FINE; SCHREINER; VELUSAMY, 2020; KOTTRASHETTI *et al.*, 2023) Consequently, even if these data did not demonstrate significant differences, the role of this specific ratio does not necessarily mean fewer

pathological interactions. Therefore, further studies are needed to evaluate the behavior of pathogens classically studied in periodontics in PSA.

Our study is the first to evaluate periodontopathogens and also the salivary biomarkers RANKL, IL-17, and OPG in psoriatic disease. Biomarkers may be useful in screening patients with PSO for the risk of PSA and in identifying greater susceptibility of healthy individuals to psoriatic disease, and this specific aspect deserves additional studies and attention. (CHANDRAN *et al.*, 2010)

Biomarkers concentrations relevant to diseases pathogenesis have been investigated in the oral cavity and systemic spheres, using substrates such as saliva and blood. There is great interest in the use of saliva in oral and systemic pathologies diagnosis, due to its non-invasiveness, easy collection and analysis. (ZHAO *et al.*, 2019) However, it is still controversial whether biomarkers content in saliva and plasma are homologous and comparable. (BROWNE *et al.*, 2013; LAHDENTAUSTA *et al.*, 2018)

Given the important roles of survivin in apoptosis and cell cycle control, increasing evidence points to the involvement of survivin dysregulation associated with autoimmune diseases. (EBRAHIMIYAN *et al.*, 2018) In psoriatic skin, survivin increased concentration may play a role in keratinocyte survival and proliferation and T-cell function. However, little is known about the survival role of cellular functions involved in psoriatic disease pathogenesis. (ABDOU; HANOUT, 2008; SIMONETTI *et al.*, 2009) Higher levels of survivin were found in gingival tissue samples from individuals with PE. (LUCAS *et al.*, 2009) Furthermore, it was demonstrated that *P. gingivalis* could promote apoptosis by mechanisms regulated by anti- and pro-apoptotic molecules such as survivin in PE (ZHAO *et al.*, 2019)

Higher survivin levels were observed in +PE individuals in all groups, suggesting a possible role of PE in aggravating surviving impact on PSA and PSO.

Regarding bone remodeling, RANKL-mediated osteoclastogenesis has been implicated in bone resorption pathogenesis in PSA (COLUCCI *et al.*, 2007; RITCHLIN *et al.*, 2003; XUE *et al.*, 2012). OPG, RANK, and RANKL are critical molecular determinants of osteoclastogenesis and regulators of bone resorption.⁴⁸ The

OPG/RANKL ratio has been widely used to assess bone remodeling and osteoclastogenesis.(MARUOTTI *et al.*, 2011)

Analyzing possible serum biomarkers for PSO and PSA (CHANDRAN *et al.*, 2010), including RANKL, this study demonstrated that compared to controls, increased RANKL levels were independently associated with PSO and similarly with OPG for PSA.

Our study demonstrated significantly higher OPG levels in PSA+PE and PSO+PE. These data demonstrate that OPG is even higher in the presence of psoriatic disease and PE, and the possible role of PE in aggravating the impact of OPG in PSA and PSO.

Studies with biomarkers in psoriatic disease, present in the literature, almost entirely address serum levels, while studies addressing salivary biomarkers are still scarce. (MARTINA *et al.*, 2020) A recent review (JIMÉNEZ *et al.*, 2022) on psoriatic diseases biomarkers included studies with blood, saliva, and gingival crevicular fluid, including a study with IL-17(JIMÉNEZ *et al.*, 2021).

The pro-inflammatory role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic disease is well documented in the literature (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015; BUNTE; BEIKLER, 2019; RAYCHAUDHURI; MAVERAKIS; RAYCHAUDHURI, 2014) and PE(CEKICI *et al.*, 2014). Our study demonstrated higher levels of IL-17 in all +PE groups when compared to –PE. The only other study that evaluated IL-17 in crevicular fluid of +PE and –PE patients in individuals with psoriasis (JIMÉNEZ *et al.*, 2021), had a small sample size and did not demonstrate a significant difference between the groups.

Some limitations should be attributed to the present study. The main one is inherent to the design of the case-control study, which due to the temporality does not demonstrate the causal link, making it impossible to determine whether PE led to a greater susceptibility to psoriatic disease, or whether individuals with psoriatic disease develop more PE. However, it is possible to affirm an association between psoriatic diseases and PE, including worse microbiological conditions and higher levels of inflammatory biomarkers.

On the other hand, advantages can also be cited as (i) a large sample size, increasing the statistical power of the study, especially considering that psoriatic disease has a low prevalence, making it difficult to obtain large samples; (ii) diagnosis of PSO and PSA by specialized physicians; (iii) full-mouth periodontal examination with robust criteria for PE definition, since it is recognized that the quality of the periodontal data and the criteria for PE definition strongly impacts the results of association studies (COSTA *et al.*, 2024); (iv) smokers and diabetics exclusion as strong confounding factors; (v) gender matching and sample randomization; (vi) uniform methodology of clinical evaluation and salivary collection; (vi) unprecedented evaluation of RANKL, OPG, IL-17 and surviving salivary levels in individuals with PSO and PSA, and also in the presence and absence of PE; and (vii) primary evaluation of periodontopathogens in PSA and PSO, with and without PE.

However, we point out the need for additional studies, in different populations, with different study designs to expand our knowledge on the role of biomarkers and periodontopathogens in psoriatic disease. Thus, our study can be considered an important starting point for microbiological and immunological investigations in individuals with PSA and on the association between PE and psoriatic disease, highlighting the inclusion of PE as another important comorbidity associated mainly with PSA.

It is worth highlighting that periodontists and dermatologists must broaden their clinical vision, understanding the complex pathogenesis and possible associations and associated comorbidities, providing a holistic view of the individual.

Conclusion

This study demonstrated (i) PSA and PE individuals had higher counts of *P. Gingivalis*, *T. Forsythia*, and *T. denticola* when compared to the other PE groups without psoriatic disease, suggesting a microbiota with greater virulence potential in PSA and PE individuals; (ii) PSA or PSO with PE individuals had higher mean values of survivin, OPG, and IL-17 than without PE, demonstrating the possible role of PE in aggravating the impact of pro-inflammatory biomarkers in these diseases.

Conflict of interest and funding

The authors declare that there are no conflicts of interest. This study was supported by the National Council for Scientific and Technological Development - CNPq, Brazil (Productivity research grants No. 307034/2015-1; No. 307024/2015-6 and grant No. 402158/2016-4).

References

ABDOU, A. G.; HANOUT, H. M. Evaluation of survivin and NF-kappaB in psoriasis, an immunohistochemical study. **Journal of cutaneous pathology**, v. 35, n. 5, p. 445–451, maio 2008.

ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. **Diabetes Care**, v. 41, p. S13–S27, 1 jan. 2018.

BARTOLD, M. P.; MARIOTTI, A. The Future of Periodontal-Systemic Associations: Raising the Standards. **Current Oral Health Reports**, v. 4, n. 3, p. 258–262, 12 set. 2017.

BOEHNCKE, W.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **The Lancet**, v. 386, n. September 5, p. 983–994, 2015.

BROWNE, R. W. et al. Performance of Multiplex Cytokine Assays in Serum and Saliva among Community-Dwelling Postmenopausal Women. **PLOS ONE**, v. 8, n. 4, p. e59498, 5 abr. 2013.

BUNTE, K.; BEIKLER, T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 14, 2 jul. 2019.

CEKICI, A. et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 64, n. 1, p. 57–80, fev. 2014.

CHANDRAN, V. et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 49, n. 7, p. 1399–1405, 24 abr. 2010.

COLUCCI, S. et al. Lymphocytes and synovial fluid fibroblasts support

osteoclastogenesis through RANKL, TNF α , and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. **The Journal of pathology**, v. 212, n. 1, p. 47–55, maio 2007.

CORTELLI, S. C. et al. Periodontal Therapy Effects on Nitrite Related to Oral Bacteria: A 6-Month Randomized Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 8, p. 984–994, 1 ago. 2015.

COSTA, A. A. et al. The association between periodontitis and the impact of oral health on the quality of life of individuals with psoriasis and psoriatic arthritis. **PLOS ONE**, v. 19, n. 6, p. e0301158, 1 jun. 2024.

DE PABLO, P. et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 4, p. 218–224, 1 abr. 2009.

EBRAHIMIYAN, H. et al. Survivin and autoimmunity; the ins and outs. **Immunology letters**, v. 193, p. 14–24, 1 jan. 2018.

EGEBERG, A. et al. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 2, p. 288–293, fev. 2017.

FINE, D. H.; SCHREINER, H.; VELUSAMY, S. K. Aggregatibacter, a Low Abundance Pathobiont That Influences Biogeography, Microbial Dysbiosis, and Host Defense Capabilities in Periodontitis: The History of a Bug, and Localization of Disease. **Pathogens**, v. 9, n. 3, 1 mar. 2020.

FLEMING, P. et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis : a systematic review of observational studies and clinical trials. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, p. 798–807, 2017.

GLADMAN, D. D. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. Suppl 2, p. ii14, mar. 2005.

GOLDRING, S. R.; GRAVALLESE, E. M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. **Arthritis Research**, v. 2, n. 1, p. 33, 2000.

HEDEMANN, T. L. et al. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. **General hospital psychiatry**, v. 75, p. 30–37, 1 mar. 2022.

HIDALGO-CANTABRANA, C. et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 181, n. 6, p. 1287–1295, 1 dez. 2019.

JIMÉNEZ, C. et al. Levels of the interleukins 17A, 22, and 23 and the S100 protein family in the gingival crevicular fluid of psoriatic patients with or without periodontitis. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 96, n. 2, p. 163–170, 1 mar. 2021.

JIMÉNEZ, C. et al. Biomarkers in Oral Fluids as Diagnostic Tool for Psoriasis. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2022.

KHURSHID, Z. et al. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, 6 jun. 2016.

KOTTRASHETTI, V. S. et al. Simultaneous detection and evaluation of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella loescheii*, and *Prevotella melaninogenica* in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals through multiplex polymerase chain reaction. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 27, n. 3, p. 283, 2023.

LAHDENTAUSTA, L. S. J. et al. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 9, p. 1045–1055, 1 set. 2018.

LI, S. et al. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: A systematic review. **Journal of periodontal research**, v. 53, n. 2, p. 145–155, 1 abr. 2018.

LIEBSCH, C. et al. The Saliva Metabolome in Association to Oral Health Status. <https://doi.org/10.1177/0022034519842853>, v. 98, n. 6, p. 642–651, 26 abr. 2019.

LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, p. S8–S19, abr. 2013.

LUCAS, H. et al. Inhibition of Apoptosis in Periodontitis.

<http://dx.doi.org/10.1177/0022034509350708>, v. 89, n. 1, p. 29–33, 30 nov. 2009.

MARTINA, E. et al. Saliva and Oral Diseases. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

MARUOTTI, N. et al. Osteoclastogenesis and arthritis. **Clinical and experimental medicine**, v. 11, n. 3, p. 137–145, set. 2011.

MEASE, P. J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. **Current opinion in rheumatology**, v. 27, n. 2, p. 127–133, 6 mar. 2015.

MENDES, S. DE N. C. et al. Systemic Antibiotics and Chlorhexidine Associated with Periodontal Therapy: Microbiological Effect on Intraoral Surfaces and Saliva. **Antibiotics 2023, Vol. 12, Page 847**, v. 12, n. 5, p. 847, 4 maio 2023.

MENDES, V. S. et al. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. **Journal of Periodontology**, p. 1–9, 2 nov. 2019.

MISHRA, S. et al. Assessment of Periodontal status in Patients with Psoriatic Arthritis: A retrospective, case-control study. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 13, n. 8, p. 776–783, 2021.

MYERS, B. et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 33, n. 6, 1 dez. 2019.

OLEJNICZAK-STARUCH, I. et al. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, 2 abr. 2021.

PAPANTONOPOULOS, G. H. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. **Journal of periodontology**, v. 75, n. 6, p. 839–843, jun. 2004.

RAYCHAUDHURI, S. K.; MAVERAKIS, E.; RAYCHAUDHURI, S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 490–495, 1 abr.

2014.

RITCHLIN, C. T. et al. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 6, p. 821, 3 mar. 2003.

SCHER, J. U. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 67, n. 1, p. 128–139, 1 jan. 2015.

SHAH, K. et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. **RMD open**, v. 3, n. 2, p. e000588, dez. 2017.

SIMONETTI, O. et al. VEGF, survivin and NOS overexpression in psoriatic skin: critical role of nitric oxide synthases. **Journal of dermatological science**, v. 54, n. 3, p. 205–208, jun. 2009.

SU, N.-Y. et al. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. **PeerJ**, v. 5, p. e4064, 2017.

TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 5, p. 743–751, maio 2000.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. February, p. S149–S161, 2018.

UNGPRASERT, P.; WIJARNPREECHA, K.; WETTER, D. . Periodontitis and risk of psoriasis : a systematic review and. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, p. 857–862, 2017.

XUE, Y. et al. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. 46740, 29 out. 2012.

ZHANG, X. et al. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 28, n. 1, p. 33–43, 1 jan. 2022.

ZHAO, R. et al. Periodontal disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A case–control study. **Oral Diseases**, v. 25, n. 8, p. 2003–2009, 1 nov. 2019.

Table 1. Demographic characteristics and mean $\pm$ s.d. of full-mouth clinical parameters

(n=192)	CONTROL (n=64)		PSORIASIS (n=64)		PSORIATIC ARTHRITIS (n=64)		intergroup p*
	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	
Age (mean $\pm$ s.d.)	48.2 $\pm$ 4.9.	48.2 $\pm$ 5.0	50.1 $\pm$ 4.7	49.3 $\pm$ 3.9	50.8 $\pm$ 4.5	47.9 $\pm$ 4.8	0.770
Alcohol use (n; yes)	17 (53.1%)	13 (40.6%)	16 (50.0%)	14 (43.7%)	17 (53.1%)	14 (43.7%)	0.059
BMI (mean)	24.3 $\pm$ 2.0	24.6 $\pm$ 1.9	26.1 $\pm$ 2.4	25.9 $\pm$ 2.3	26.4 $\pm$ 2.8	26.0 $\pm$ 2.0	0.238
Anxiolytic use (n; yes)	7 (21.8%)	5 (15.6%)	8 (25.0%)	7 (21.8%)	9 (28.1%)	7 (21.8%)	0.401
Antidepressants use (n; yes)	7 (21.8%)	6 (18.7%)	9 (28.1%)	7 (21.8%)	9 (28.1%)	8 (25.0%)	0.796
Plaque index (mean $\pm$ s.d.)	46.9 $\pm$ 11.7	36.4 $\pm$ 9.5	45.9 $\pm$ 11.9	37.1 $\pm$ 7.2	47.9 $\pm$ 12.1	38.2 $\pm$ 10.0	0.036
BOP (mean $\pm$ s.d.)	69.1 $\pm$ 18.1	48.1 $\pm$ 15.3	68.2 $\pm$ 17.8	45.7 $\pm$ 15.6	69.9 $\pm$ 20.2	47.3 $\pm$ 16.2	<0.001
PD (mean $\pm$ s.d.)	3.8 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.4	3.7 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.6	<0.001
CAL (mean $\pm$ s.d.)	4.1 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.5	<0.001
Number of teeth (mean $\pm$ s.d.)	22.6 $\pm$ 2.1	24.2 $\pm$ 2.8	22.1 $\pm$ 2.2	24.3 $\pm$ 2.8	22.9 $\pm$ 2.4	24.5 $\pm$ 2.9	0.021

*Chi-square test and Kruskal Wallis test. Significant values in bold

Table 2. Microbiological findings in the studied groups.

Bacterial load (n=192)	CONTROL (n=64)		PSORIASIS (n=64)		PSORIATIC ARTHRITIS (n=64)		intergroup P*
	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	
<i>P. gingivalis</i>	4.56 ± 27.1	3.51 ± 19.1	6.42 ± 21.7	3.92 ± 15.1	7.88 ± 22.1	4.61 ±15.3	0.003
intragroup P [†]	0.041		0.030		0.032		
<i>T. forsythia</i>	12.45 ± 46.8	10.54 ± 24.3	14.6 ± 36.1	11.8 ± 22.9	27.2 ± 51.4	15.3 ± 31.2	<0.001
intragroup P [†]	<0.001		0.006		0.004		
<i>T. denticola</i>	4.3 ± 2.9	3.1 ± 1.9	5.9 ± 4.3	3.7 ± 3.9	6.3 ±3.8	3.9 ± 2.6	<0.001
Intragroup P [†]	0.014		0.036		0.027		
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.78 ± 1.5	0.55 ± 1.3	0.89 ± 1.7	0.51 ± 1.4	0.99 ± 1.6	0.59 ± 1.8	0.409
Intragroup P [†]	0.401		0.255		0.433		
<i>P. intermedia</i>	14.3 ± 61.6	11.8 ±53.7	15.9 ±49.3	12.8 ±50.7	17.7 ±59.8	13.2 ±46.2	0.243
intragroup P [†]	0.420		0.869		0.131		
Total bacterial load	61.9 ± 17.1	40.2 ± 10.3	82.1 ± 17.6	55.4 ± 10.7	91.8 ± 16.9	54.7 ± 10.8	0.019
Intragroup P [†]	0.036		0.040		0.014		

Log¹⁰. Mean values and standard deviation; *intergroup comparison: Kruskal-Wallis test;

†Intragroup comparison: Mann-Whitney test. Significant values in bold

Table 3. Salivary levels of the biomarkers RANKL, OPG, IL-17 and Survivin in the studied groups.

BIOMARKERS (n=192)	CONTROL (n=64)		PSORIASIS (n=64)		PSORIATIC ARTHRITIS (n=64)		intergroup p*
	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	+PE (n=32)	-PE (n=32)	
RANKL(pg/mL)	28.9 ± 17.1	23.5 ± 14.8	39.4 ± 11.3	28.2 ± 14.6	48.8 ± 16.7	33.6 ± 12.9	0.039
intragroup-p [†]	0.397		0.134		0.131		
OPG(pg/mL)	1845.7 ± 869.5	1574.2 ± 736.1	3417.8 ± 816.7	2463.4 ± 521.2	3987.6 ± 611.4	2784.2 ± 417.5	0.104
intragroup-p [†]	0.329		0.009		0.026		
IL-17 (pg/mL)	6.8 ± 8.6	4.3 ± 6.1	10.3 ± 73.1	7.4 ± 42.8	14.6 ± 89.4	11.4 ± 57.7	<0.001
intragroup-p [†]	0.045		0.002		0.001		
SURVIVINA(pg/mL)	6.2 ± 2.4	2.8 ± 3.6	21.3 ± 9.6	12.6 ± 13.7	28.7 ± 13.2	19.7 ± 9.2	<0.001
intragroup-p [†]	0.018		0.038		0.035		

*Kruskal-Wallis (inter-group); Mean ± SD · †Mann-Whitney U test (intra-group). Significant values in bold.

Table 4. Correlation coefficient for levels of salivary biomarkers RANK-I, OPG, IL-17 and Survivin with clinical periodontal parameters

Salivary levels of cytokines	Periodontal clinical parameters		
	PD	CAL	BOP
RANK-L	0.51*	0.42*	0.49*
OPG	-0.22*	-0.27*	-0.32*
IL-17	0.48*	0.53*	0.46*
SURVIVINA	0.59 [†]	0.47*	0.62 [†]

PD= probing depth; CAL= clinical insertion level, BOP= bleeding on probing; *Spearman's correlation test. *Significant p-value < .001 and [†]significant p=0.001.

ANEXO G – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA (COEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE PSORÍASE E DOENÇAS PERIODONTAIS: ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS E DE QUALIDADE DE VIDA.

Pesquisador: Fernando de Oliveira Costa

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 20156019.0.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.921.889

Apresentação do Projeto:

Estudos de patogênese da periodontite mostram que a instalação e progressão da destruição dos tecidos periodontais dependem invariavelmente de um desequilíbrio na resposta inflamatória do indivíduo aos microrganismos presentes no biofilme. O balanço entre mediadores pró-inflamatórios e reguladores da resposta inflamatória irá determinar o controle da infecção periodontal ou avanço da periodontite. Além disso, a presença de inflamação crônica periodontal tem sido proposta como fator de risco para a ocorrência e ou agravamento de desordens inflamatórias sistêmicas como alterações endócrinas, cardíacas, alteração do curso gestacional e desordens autoimunes. Nos últimos anos, a associação entre periodontite e doenças inflamatórias imunomediadas tem sido cada vez mais reconhecida. Hipotetiza-se que a colonização bacteriana na cavidade oral poderia desencadear uma resposta imune exagerada em um hospedeiro suscetível, levando a um processo inflamatório exacerbado associado a distúrbios autoimunes. A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por inflamação da derme e epiderme, associada a epiderme espessada e diferenciação de queratinócitos atípicos comprometendo de forma exacerbada a qualidade de vida destes indivíduos. Pacientes com periodontite também podem ter um risco maior de psoríase; no entanto, os dados sobre essa associação são limitados. Embora o mecanismo exato por trás do aumento do risco de psoríase entre os pacientes com periodontite seja desconhecido, várias explicações possíveis foram propostas baseada nas similaridades nos processos patôgenicos e fatores de risco comuns entre

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.921.889

Folha de Rosto	coeppsorise.pdf	16:30:37	Oliveira Costa	Aceito
Parecer Anterior	parecercosubstanciado.pdf	21/08/2019 12:28:30	Fernando de Oliveira Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 17 de Março de 2020

Assinado por:
Crissia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br