



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A DOENÇA PERIODONTAL E AS SUAS RELAÇÕES COM O
MICROBIOMA, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DIABETES.**

Trabalho submetido por

Emeline Catherine Marie Doutre

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A DOENÇA PERIODONTAL E AS SUAS RELAÇÕES COM O MICROBIOMA, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DIABETES.

Trabalho submetido por

Emeline Catherine Marie Doutre

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Júlia Ribeiro Antunes

Setembro 2020

« Le microbiome nous confère les traits uniques que nous possédons. »

Prof. Vasu Appanna

Agradecimentos

Agradeço à minha Orientadora Prof. Doutora Júlia Ribeiro Antunes pela sua ajuda profissional e sua disponibilidade.

Agradeço ao Prof. Doutor Paulo Maurício e ao corpo dos docentes que me permitiu estudar nesta faculdade e tornar-me Médica Dentista.

Agradeço à minha Família, em especial a minha mãe, um enorme e sincero obrigada por acreditarem em mim e nas minhas capacidades e por me apoiarem incondicionalmente. Obrigada pelos melhores conselhos e ensinamentos, por todo o carinho e dedicação e por estarem sempre a meu lado em todos os momentos. Vou querer sempre deixar-vos orgulhosos, a vocês, a todos aqueles que estão presentes na minha vida e também aos que já partiram.

Sempre me recordarei parceiros de box, Charley “l’immortel”, Coco “o alongamento coronário” e Patrice “Fabrice de Nice”, pelas as várias horas passadas na clínica.

Agradeço aos amigos franceses e aos amigos portugueses, Vasyl, João, Iryna, Silvia e Hugo, estou feliz em conhecê-los e muito obrigada por serem companheiros neste Caminho.

Resumo

O meio científico estuda a relação entre a doença periodontal e doenças sistêmicas há vários anos. A associação entre doenças orais e doenças sistêmicas metabólicas é descrita como bidirecional.

Através do presente trabalho, estabelecemos as relações entre a doença periodontal, o microbioma intestinal, as doenças cardiovasculares e a diabetes, que serão objeto de estudo e explicação.

Apesar do microbioma intestinal estar localizado no trato gastrointestinal, ele interage com todo o corpo. Um microbioma intestinal alterado pode modular a doença periodontal, contribuindo para a progressão e gravidade da destruição do tecido periodontal. A relação existe também no sentido contrário, quando a ingestão excessiva de microrganismos periodontais patogênicos, provoca a alteração da composição e da função do microbioma intestinal. Contudo, a falta de investigação para confirmar a ação do microbioma intestinal sobre a doença periodontal, leva à necessidade de adotar novas estratégias terapêuticas de prevenção e de tratamento das doenças metabólicas.

As evidências até agora encontradas, pressupõem uma ligação entre a doença periodontal e as doenças cardiovasculares, mas faltam estudos aprofundados sobre a parte biológica dessa relação.

A hiperglicemia devida à diabetes descontrolada aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, altera a resposta imunológica, a flora oral, exagera a inflamação no periodonto e inibe a formação óssea. Não existem dúvidas acerca da inter-relação bidirecional entre as duas doenças na medida em que a presença de uma, promove a presença de outra, e que o tratamento de uma, melhora a outra.

A compreensão da associação entre estas doenças é importante para permitir aos profissionais de saúde identificar os fatores de risco comuns e garantir a prevenção, o diagnóstico e a gestão sinérgica.

Palavras-chave: doença periodontal, microbioma oral, microbioma intestinal, doenças cardiovasculares, diabetes.

Abstract

The scientific community has been studying the relationship between periodontal disease and systemic diseases for many years. The association between oral and metabolic systemic diseases is being described as bi-directional.

Through this work, the relationships between periodontal disease, intestinal microbioma, cardiovascular diseases and diabetes, will be studied and explained.

Although the intestinal microbioma is located in the gastrointestinal tract, it interacts with the entire body. The altered intestinal microbioma could modulate periodontal disease, contributing to the progression and severity of periodontal tissue destruction. The relationship also exists in the opposite direction, excessive ingestion of pathogenic periodontal microorganisms causes changes in the composition and function of the intestinal microbioma. However, further studies to confirm the action of intestinal microbioma on periodontal disease are needed. Gut microbioma implies new therapeutic strategies for diabetes and metabolic diseases.

This evidence supports a link between periodontal disease and cardiovascular diseases, but there is a lack of studies to further the biological part of this link.

Hyperglycemia due to uncontrolled diabetes increases the levels of pro-inflammatory cytokines, alters the immune response, the oral flora, exaggerates inflammation in the periodontium and inhibits bone formation. There is no longer doubt about the bi-directional interplay between the two diseases as the presence of one promotes the other and the treatment of one improves the other.

Understanding the associations between such pathologies is important because it will enable health professionals to identify common risk factors, and thus enable prevention, diagnosis and synergistic management.

Keywords: periodontal disease, oral microbioma, intestinal microbioma, cardiovascular diseases and diabetes.

Índice geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras	6
Índice das tabelas.....	7
Lista de siglas	8
I. Introdução.....	11
II. Desenvolvimento.....	13
Definições.....	13
1. A doença periodontal.....	13
2. Identificação do microbioma oral e desenvolvimento da doença periodontal	19
3. Identificação do microbioma intestinal	27
4. As doenças cardiovasculares	30
5. A diabetes	33
Fatores que influenciam a doença periodontal	37
1. Relação entre doenças sistêmicas e doença periodontal.....	37
2. Efeitos do microbioma intestinal sobre a doença periodontal.....	39
3. Efeitos das doenças cardiovasculares	41
4. Efeitos da diabetes	43
Influências da doença periodontal sobre as doenças sistêmicas	51
1. Processo de invasão das bactérias periodontais.....	51
2. Influências da doença periodontal sobre o microbioma intestinal	52
3. Influências sobre as doenças cardiovasculares	56
4. Influências sobre a diabetes	66
5. Inter-relações	71
III. Conclusão	73
IV. Bibliografia.....	77
V. Anexos	

Índice de figuras

Figura 1: Os diferentes complexos por cores e suas derivações. (Wolf et al., 2005)	22
Figura 2: Ordem de ativação dos neutrófilos pela P. gingivalis. (Hajishengallis, 2015)	24
Figura 3: A resposta imunológica numa bolsa periodontal infetada. (Kinane et al., 2017)	26
Figura 4: A simbiose microbiana na saúde periodontal e a disbiose na DP. (Hajishengallis, 2015)	27
Figura 5: Diferentes vias para a inflamação na aterosclerose. (Shah & Lecis, 2019)	31
Figura 6: Impacto da condição sistêmica no periodonto e no microbioma oral. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)	37
Figura 7: Relação entre disbiose intestinal e DP.	41
Figura 8: Os efeitos da diabetes. (Huang, Pei, & Graves, 2020)	49
Figura 9: Ações da hiperglicemia prolongada da diabetes sobre a DP.	50
Figura 10: Doenças associadas com a DP e com a disbiose intestinal. (Olsen & Yamazaki, 2019)	55
Figura 11: Possível mecanismo para a ligação entre DP e doenças sistêmicas. (Olsen & Yamazaki, 2019)	56
Figura 12: Mecanismos da associação entre DP e DCVs. (Kaschwich et al., 2019)	61
Figura 13: Como a HSP60 induz a aterosclerose (Aarabi et al., 2018)	62
Figura 14: Esquema da relação entre a DP e a diabetes. Adaptado de (Indurkar et al., 2016)	68
Figura 15: Inter-relações entre DP, MI, DCVs e diabetes. Adaptado de (Hajishengallis, 2015)	71

Índice das tabelas

Tabela 1: Classificação das condições e doenças periodontais. Retirado de (Caton et al., 2018).....	15
Tabela 2: Grupo 1: saúde periodontal, condições e doenças gengivais. Retirado de (Caton et al., 2018).....	16
Tabela 3: Estágio e grau da periodontite. Retirado de (Caton et al., 2018).....	17
Tabela 4: Condições e doenças peri-implantares. Retirado de (Caton et al., 2018)	18
Tabela 5: Prevalência das manifestações orais na diabetes tipo 2 controlada e na diabetes tipo 2 não controlada. (Indurkar et al., 2016)	34

Lista de siglas

AGCCs: ácidos gordos de cadeia curta

AGEs: produtos finais de glicação avançada

AVC: acidente cardiovascular

CAL: perda de inserção

CD163: proteína CD163

Cig: cigarro

CRP: proteína C reativa

DA: Doença de Alzheimer

DANTS: Doenças e Agravos Não Transmissíveis

DAPO: Doença Arterial Periférica Oclusiva

DCV: doença cardiovascular

DICI: doença inflamatória crónica do intestino

DNA: ácido desoxirribonucleico

DP: doença periodontal

DT1: diabetes de tipo 1

DT2: diabetes de tipo 2

EB: endocardite bacteriana

FrAm: fructosamina

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HS: hemorragia à sondagem

IC: insuficiência cardíaca

IL: interleucina

IFN: interferão

JNK: c-Jun N-terminal kinase

KGP: Lys-gingipain

KPH: Hipótese de Keystone-Pathogen

LDL: lipoproteína de baixa densidade

LPS: lipopolissacarídeo

LtxA: leucotoxina A

Máx.: máximo

MI: microbioma intestinal

MMP: metaloproteinase de matriz

MO: microbioma oral

NAFLD: doença hepática gordurosa não alcoólica

NF-kB: fator nuclear-kappa B

NO: Monóxido de Azoto

OMS: Organização Mundial de Saúde

PDS: sinergia polimicrobiana e disbiose

PGE: prostaglandina

PS: profundidade de sondagem

RAGE: recetor para AGE

RANK: activador receptor do factor-kappa B nuclear

RANKL: activador receptor do factor nuclear kappa-B ligand

RG: recessão gengival

RGP: Arg-gingipain

RNA_m: ácido ribonucleico

ROS: espécies reativas de oxigénio

TGF: fator de crescimento

TLR: recetor de Toll-like

TNF: fator de necrose tumoral

WHO: World Health Organization

I. Introdução

O microbioma oral (MO) apresenta uma grande diversidade, mas devido aos vários fatores e a uma resposta inadaptada do sistema imunitário, o MO pode mudar e perder seu equilíbrio, provocando a doença periodontal. A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória que causa a destruição dos tecidos de suporte dos dentes. A etiologia é multifatorial, estando correlacionada com as doenças sistêmicas, entre as quais se destacam as doenças cardiovasculares e a diabetes. Para melhorar a comunicação entre profissionais e ajustar o tratamento, uma nova classificação da DP apareceu em 2018. (Bourgeois, Inquimbert, Ottolenghi, & Carrouel, 2019)

Os 40 trilhões de bactérias que fazem parte do nosso corpo, constituem o microbioma que durante muito tempo passou despercebido. No entanto, sabemos da importância que desempenha em várias doenças incluindo a diabetes, a DP e as doenças cardiovasculares. O estudo dos microbiomas oral ou intestinal permite um melhor conhecimento da sua composição e das interações com o resto do corpo. (Antunes, 2019)

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem a primeira causa de mortalidade da população em geral e designam um conjunto de distúrbios que afetam o sistema circulatório dos indivíduos, nomeadamente, o coração e os grandes vasos. A correlação entre doenças cardiovasculares e DP há muito que foi estabelecida. No entanto, a relação inversa carece de investigação aprofundada para poder afirmar que a DP está na origem da patologia cardiovascular. Estudos demonstraram que o caráter inflamatório crônico e as bactérias patogénicas do periodonto, são responsáveis pela ativação de resposta imunoinflamatória que favorece a formação e maturação das placas de ateroma, o que desencadeia *a posteriori* a instalação da doença cardiovascular. (Kaschwich et al., 2019)

A diabetes é uma doença comum na população geral e está presente em todos os países do mundo. A diabetes, sendo que é uma doença endócrina, apresenta repercussões e complicações em vários órgãos e sistemas. (Indurkar, Maurya, & Indurkar, 2016)

Em primeiro lugar, vamos lembrar as definições da doença periodontal, do microbioma, das doenças cardiovasculares e da diabetes. De seguida, através de uma revisão bibliográfica, vamos estudar a influência dessas doenças sobre a doença periodontal. Por fim, vamos analisar a influência da DP sobre as mesmas.

II. Desenvolvimento

Definições

1. A doença periodontal

A doença periodontal (DP) é uma doença imunoinflamatória de causa multifatorial associada a um microbioma patogénico e a uma resposta anormal do organismo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a DP como uma doença não transmissível e como “uma doença inflamatória bacteriana e imunológica crónica multifatorial induzida”. (Bourgeois et al., 2019)

No grupo das doenças inflamatórias crónicas, a DP representa uma das mais comuns e faz parte das seis primeiras Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANTs). Em Portugal, 35% da população apresenta DP, que aparece principalmente em adultos e onde aumenta a incidência com o aumento da idade. Devido à sua prevalência, impacto económico no Sistema de Saúde e consequências para a saúde, a DP foi declarada como um importante problema de Saúde Pública. (Djebali, 2018; Indurkar et al., 2016; Kassier, 2016; Panezai, Altamash, Engström, & Larsson, 2020)

As características da DP são “uma degradação progressiva do tecido conjuntivo a volta dos dentes com uma possível perda óssea”, ou seja, há uma destruição do periodonto que representa uma estrutura de suporte dos dentes constituído por o cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar. A DP é uma doença progressiva que começa com a gengivite (inflamação reversível com o tratamento periodontal e com uma boa higiene oral) que, se não for tratada, vai evoluir para a periodontite (inflamação irreversível, mas controlável). Se a doença não for controlada, a perda de suporte periodontal pode provocar a mobilidade e a perda dentária. A perda de estruturas dentárias exige um tratamento adicional e uma reabilitação oral a fim de restaurar a função e a estética perdidas. (Indurkar et al., 2016; Kassier, 2016; Panezai et al., 2020; Simpson et al., 2018)

Devido à má higiene oral, um biofilme microbiano vai formar-se em volta dos dentes sendo constituído por bactérias patogénicas, o que provoca inflamação e destruição do periodonto. Na saúde periodontal, mesmo quando os níveis de biofilme da placa dentária são ligeiros, existe sempre um infiltrado inflamatório como resposta imunológica fisiológica. Mas quando essa resposta imunológica é exagerada e descontrolada, em conjunto com um MO patogénico, leva ao aparecimento da DP. O microbioma associado a DP está presente em três localizações do sulco: o biofilme associado à placa dentária

infra gengival; o fluido crevicular e no epitélio juncional. Quando existe saúde oral, significa que existe equilíbrio do MO. Contudo, a multiplicação de bactérias patogénicas, provoca o desequilíbrio do MO e este torna-se disbiótico. De qualquer forma, é relevante perceber que a presença das bactérias patogénicas não é suficiente para o aparecimento da DP. Na saúde periodontal, existe uma relação equilibrada entre os sistemas imunológico e metabólico que permite o equilíbrio do biofilme. A etiologia da DP envolve a resposta do hospedeiro ao desafio bacteriano. (Bourgeois et al., 2019; Djebali, 2018; Murakami, Mealey, Mariotti, & Chapple, 2018; Panezai et al., 2020; Simpson et al., 2018)

O tratamento da DP inclui vários componentes como: a educação e a motivação do paciente para a higiene oral e o tratamento mecânico com o desbridamento mecânico de remoção dos depósitos de placa bacteriana mineralizada em cálculos. Os cálculos podem estar acima ou abaixo da margem gengival. (Simpson et al., 2018)

Foram necessários estudos prolongados para poder sugerir e identificar as relações entre a DP e as doenças sistémicas. Vários tipos de estripes bacterianas interferem e influenciam na patogénese das doenças sistémicas como a diabetes ou as doenças cardiovasculares. A inflamação gengival crónica leva à inflamação sistémica que pode perturbar a função metabólica e alterar as doenças sistémicas como a diabetes e as doenças cardiovasculares. O inverso também foi reconhecido, sendo que as doenças sistémicas, como a diabetes, podem modificar todas as formas de DP e sua gravidade. (Panezai et al., 2020; Simpson et al., 2018)

A DP é uma doença de causa multifatorial pelo que muitos fatores podem influenciar o aparecimento e a progressão da doença, alterando a resposta imunoinflamatória, assim como as patologias endócrinas, as condições hematológicas e as opções alimentares. (Murakami et al., 2018)

Em 1999 apareceu a primeira classificação das doenças gengivais que, contudo, apresentava defeitos e falhas na organização. Desde de 2018, a nova classificação das condições e doenças periodontais e peri implantares foi publicada com mais clareza e simplicidade. Devido à falta de provas científicas sobre o processo fisiopatológico, não existe distinção entre DP crónica e agressiva. Nas condições e doenças periodontais, existem três grupos: grupo 1 com a saúde periodontal, condições e doenças gengivais; o

grupo 2 com a periodontite; e o grupo 3 com outras condições que afetam o periodonto. (Caton et al., 2018; Tonetti & Sanz, 2019) (Tabela. 1)

GRUPO 1: Saúde periodontal, condições e doenças gengivais	Saúde gengival e saúde periodontal
	Gengivite induzida pelo biofilme dentário
	Doenças gengivais não induzidas por biofilme dentário
GRUPO 2: Periodontite	Periodontite
	Doenças periodontais necrosantes
	Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas
GRUPO 3: Outras condições afetando o periodonto	Manifestações periodontais de doenças e condições sistêmicas
	Abcessos periodontais e lesões endoperiodontais
	Condições e deformidades muco gengivais
	Forças oclusais traumáticas
	Fatores relacionados com dentes e próteses

Tabela 1: Classificação das condições e doenças periodontais. Retirado de (Caton et al., 2018)

Uma árvore de decisão foi realizada com o objetivo de ajudar no diagnóstico da periodontite. (Tonetti & Sanz, 2019) (Anexo 1)

O grupo 1 apresenta três categorias: a saúde clínica com periodonto íntegro ou reduzido; a gengivite induzida por biofilme dentário; e as doenças gengivais não induzidas por biofilme dentário. A saúde gengival é definida pela presença de menos de 10% de sangramento (HS) com profundidade de sondagem (PS) inferior a 3mm. A nova classificação refere e dá mais importância, aos fatores de risco sistêmicos ou locais de acumulação do biofilme, e aos modificadores da resposta imunoinflamatória, como o tabaco ou a hiperglicemia. (Caton et al., 2018; Tonetti & Sanz, 2019) (Tabela 2)

A - Saúde gengival e saúde periodontal	Saúde clínica com periodonto íntegro	- Sem perda de inserção - PS < 3mm - HS < 10% sítios - Sem perda de osso radiográfica
	Saúde clínica gengival em um periodonto reduzido	<u>Paciente com periodontite estável:</u> - Com perda de inserção - PS < 4mm - SEM sítios com PS > 4mm com HS - HS < 10% - Com perda óssea radiográfica
		<u>Paciente sem periodontite (RG e aumento da coroa):</u> - Com perda de inserção

		<ul style="list-style-type: none"> - PS ≤ 3mm - HS < 10% - Com perda óssea radiográfica possível
B - Gengivite induzida pelo biofilme dentário	Associada somente ao biofilme dental	<ul style="list-style-type: none"> 1) <u>Gengivite em periodonto integro:</u> <ul style="list-style-type: none"> - PS ≤ 3mm - HS > 10% - Sem perda de inserção 2) <u>Gengivite em periodonto reduzido:</u> <ul style="list-style-type: none"> - PS < 3mm - HS > 10% - Com perda de inserção +/- perda óssea radiográfica 3) <u>Gengivite com periodonto reduzido já tratado:</u> <ul style="list-style-type: none"> - HC de tratamento periodonto - Perda de inserção e óssea - Bolsa - HS > 10%
	Mediada por fatores de risco sistêmicos ou locais	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fatores de risco sistêmicos:</u> Tabagismo, hiperglicemia, fatores nutricionais, fármacos, hormonas sexuais - <u>Fatores de risco locais:</u> Secura bucal Fatores de retenção de biofilme dentário (margem de restauração proeminente)
	Associada a medicamento para aumento de tecido gengival	
C - Doenças gengivais não induzidas por biofilme dentário	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Desordens genéticas e de desenvolvimento:</u> Fibromatose gengival hereditária - <u>Infeções específicas:</u> Origem bacteriana, viral e fúngica - <u>Condições inflamatórias e imunes</u> Reações de hipersensibilidade, doença autoimune da pele e das membranas mucosas, lesões inflamatórias granulosas - <u>Processos reacionais</u> Epúlides (fibrosa, vascular) - <u>Neoplasias</u> Pré-malignas ou malignas - <u>Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas</u> Défice de vitamina C (escorbuto) - <u>Lesões traumáticas</u> Mecânica, química e térmica - <u>Pigmentação gengival</u> Melanoplasia, Melanose do tabagista 	

Tabela 2: Grupo 1: saúde periodontal, condições e doenças gengivais. Retirado de (Caton et al., 2018)

O grupo 2 contém a periodontite, as doenças periodontais necrosantes e a periodontite como manifestação de doenças sistêmicas. A DP necrosante é caracterizada pela dor, sangramento, halitose, necrose e ulceração da papila interdental e perda óssea rápida. (Caton et al., 2018; Tonetti & Sanz, 2019)

A definição clínica da periodontite define-se como uma perda de inserção (CAL) interproximal de mais de dois dentes não adjacentes, ou a perda de inserção na face

vestibular, lingual ou palatino superior a 3mm, com a profundidade de sondagem superior a 3mm em mais de dois dentes. A periodontite é classificada de acordo com seu estágio (relação com a severidade) e seu grau (referente à progressão). O grau A corresponde a uma progressão lenta, o grau B corresponde a uma progressão moderada e o grau C a uma progressão rápida. (Caton et al., 2018; Tonetti & Sanz, 2019) (Tabela 3)

Estágio de Periodontite		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
Severidade	CAL interproximal	1-2mm	3-4mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Perda óssea	< 15%	15-33%	Até 1/3 ou ½ apical	Até 1/3 ou ½ apical
	Perda dentária	Não existe		≤ 4 dentes	≥ 5 dentes
Complexidade		- máx. PS ≤ 5mm - com perda de ósseo predominante horizontal	- máx. PS ≤ 5mm - com perda de ósseo predominante horizontal	Em adição ao estágio II: - PS ≥ 6mm - com perda óssea vertical ≥ 3mm - defeito furca II ou III	Em adição ao estágio III: - disfunção mastigatória - defeito crista severo - < 20 dentes remanescentes

Grau Periodontite	Evidência direta de progressão	%Perda óssea/idade	Fenótipo do caso	Hábitos tabagísticos	Diabetes
Grau A	nenhuma	< 0,25%	Depósito denso de biofilme com níveis baixos de destruição	Não fumador	Glicémia normalizada
Grau B	< 2mm em 5anos	0,25-1%	Destruição proporcional com os depósitos de biofilme	< 10cig /dia	HbA1c <7%
Grau C	≥ 2mm em 5anos	>1%	Destruição excede o que seria expectável	➤ 10cig/dia	HbA1c >7%

Tabela 3: Estágio e grau da periodontite. Retirado de (Caton et al., 2018)

A periodontite divide-se em dois tipos de acordo com manifestação das doenças sistêmicas. Um tipo, contém as doenças sistêmicas que apresentam um grande impacto na perda dos tecidos periodontais por influência da inflamação gengival com alterações genéticas (Síndrome de Down, lúpus eritematoso sistêmico), a doença de imunodeficiência adquirida (HIV) e as doenças inflamatórias (doença inflamatória do intestino). O outro, contém as doenças sistêmicas que influenciam na patogênese das doenças periodontais como a diabetes e o tabagismo. (Caton et al., 2018)

O grupo 3 inclui as condições, alterações e não doenças, que afetam o periodonto: as manifestações periodontais de doença e condições sistêmicas; abscessos periodontais e

lesões endo-periodontais; condições e deformidades muco-gengivais; forças oclusais traumáticas; e fatores relacionados ao dente e às próteses. O aparecimento da classificação dos abscessos e das lesões endo-periodontais é muito recente. A nova classificação das condições e doenças periodontais inclui também as suas causas, para que seja mais fácil identificar o tratamento a aplicar. (Caton et al., 2018)

O último grupo descreve as condições e doenças peri-implantares, a saúde peri-implantar, a mucosite peri-implantar, a peri-implantite e as deficiências nos tecidos peri-implantares moles e duros. As suas características são descritas na tabela 4. (Caton et al., 2018)

Saúde peri-implantar	<ul style="list-style-type: none"> - ausência de sinais clínicos de inflamação - ausência de HS - PS estável - ausência de perda óssea - pode ser observado após a fase de remodelação fisiológica
Mucosite peri-implantar	<p>Doença associada ao biofilme</p> <ul style="list-style-type: none"> - HS e/ ou supuração na sondagem suave - com ou sem aumento da PS - NÃO há perda óssea além das mudanças no nível da crista óssea resultante da remodelação óssea inicial
Peri-implantite	<p>Doença associada ao biofilme</p> <p>Progressão mais rápida do que a Periodontite</p> <p><u>Na ausência de dados de exame prévio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - BOP e/ ou supuração na sondagem suave - PS \geq 6mm - níveis ósseos \geq 3mm para apical da porção mais coronal da parte intraóssea do implante
Deficiências nos tecidos peri-implantares moles e duros	<p>Diretamente relacionadas às condições clínicas antes e depois da colocação dos implantes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Dimensão diminuída do processo alveolar/rebordo</u> Exposição aos fatores: perda de suporte periodontal/ infeção endodôntica/ fraturas radiculares longitudinais/ tabua óssea vestibular delgada/ extração traumática 2) <u>Recessão da mucosa peri-implantar</u> Exposição aos fatores: mau posicionamento do implante/ ausência de osso vestibular/ tecido mole fino 3) <u>Ausência de mucosa queratinizada</u> Vantagens em relação ao conforto do paciente e facilidade no controlo do biofilme 4) <u>Osso peri-implantar</u> Altura da papila entre implantes é determinada pela crista óssea entre implante

Tabela 4: Condições e doenças peri-implantares. Retirado de (Caton et al., 2018)

O trabalho de Checchi et al. em 2020, forneceu uma descrição detalhada das metaloproteinases matriciais (MMPs), enquanto elementos críticos nas doenças ósseas e periodontais. As MMPs são uma família de 23 endopeptidases e têm muitas funções: participam na morfogénese, no turnover dos tecidos e na destruição patológica dos tecidos como é observado na DP (pode degradar todos os componentes da matriz extracelular).

Como já sabemos, a DP é um processo inflamatório iniciado por bactérias anaeróbias, que promovem a resposta imunológica do hospedeiro sob a forma de uma rede complexa de vias moleculares envolvendo mediadores pró-inflamatórios, tais como citocinas, fatores de crescimento e MMPs. Parece haver um aumento significativo na expressão e atividade das MMPs na DP, especialmente MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, e MMP-9, com pequenas contribuições de MMP-13 e MMP-14. As alterações na regulação da atividade das MMPs estão implicadas na manifestação de doenças orais, e as MMPs constituem a via mais importante na destruição de tecidos associada à DP. Foi demonstrado que as MMPs podem ser consideradas um fator de risco para a DP e que as medições dos níveis deste biomarcador permitem detetar precocemente a DP, o que a torna uma ferramenta para avaliar o seguimento prognóstico. A aplicação de terapia orientada para as MMPs deve ser considerada como uma ajuda útil à terapia não cirúrgica periodontal, uma vez que pode permitir o controlo da DP e da peri-implantite. Uma terapia orientada para as MMPs permite uma modulação enzimática e em conjunto com um correto controlo bacteriano, melhora a saúde oral a nível mundial.

Desta forma no futuro, a utilização de certos medicamentos tais como os inibidores de MMP, pode representar uma terapia opcional e inovadora contra os efeitos das MMPs nos tecidos periodontais. (Checchi et al., 2020)

2. Identificação do microbioma oral e desenvolvimento da doença periodontal

O corpo humano apresenta diferenças tanto no microbioma cutâneo, como no intestinal ou no oral.

Para começar, vamos descrever o microbioma oral (MO), muito estudado na prática clínica do Médico Dentista. Da mesma maneira que o DNA é o genoma da informação genética, o MO humano é o genoma de todos os microrganismos presentes na cavidade oral. (Cintoni et al., 2019)

O Banco de Dados do Microbioma oral humano foi atualizado pela última vez em 22 de novembro de 2017 e descreve cerca de 772 espécies procarióticas, com 70% de cultiváveis (sendo que 57% já têm taxonomia atribuída), 30% de incultiváveis e 482 tipos com sequência genómica inteira. (Verma, Garg, & Dubey, 2018)

O MO é um microssistema que inclui todos os microrganismos presentes na cavidade oral, como as bactérias, os fungos, as arqueas, os vírus e os protozoários. O MO fisiológico pode ser dividido em 6 categorias segundo o tipo de bactérias: Firmicutes,

Actinobactéria, Bacteroides, Proteobactéria, Spirochaetes e Fusobactéria. As bactérias mais abundantes são *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus peroris*. As bactérias associadas à saúde periodontal incluem *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Prevotella* e *Capnocytophaga*. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

As bactérias podem ser encontradas em todos os tecidos orais, formando grupos bacterianos constituídos por uma vasta gama de estirpes bacterianas. É possível dividir estas bactérias em três categorias, de acordo com a sua localização:

1. *Bactérias salivares*. A saliva humana é como uma cultura fluída e permite o crescimento de uma grande variedade de bactérias, a maioria delas sendo aeróbias;
2. *Bactérias aderidas a mucosa* (ou seja, superfícies gengivais, palato mole, lábios, bochechas, etc.). São aeróbias, exceto a população estável de bactérias da língua, que são na sua maioria anaeróbias;
3. *Bactérias não mucosas*. Este grupo é representado pelas bactérias que vivem sobre os dentes ou sobre superfícies duras artificiais como implantes, preenchimento dentário, aparelhos ortodônticos, etc.; podem ser aeróbias ou anaeróbias. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

Qualquer microbioma que esteja em equilíbrio é sinónimo de saúde, contudo, quando esse equilíbrio é afetado, desenvolvem-se as doenças. A perda do equilíbrio pode ser causada por um sistema imunológico fraco, o que se torna um desafio para o Médico ajudar na prevenção. É importante referir que nestes microssistemas, existem muitas variações que estão sempre em mudança. (Bourgeois, Inquimbert, Ottolenghi, & Carrouel, 2019)

Na superfície do dente as primeiras bactérias colonizadoras são os *Streptococcus* e os *Actinomyces* que formam uma película que promove a adesão bacteriana. Segue-se a formação de um biofilme multiespecífico, organizado espacialmente e dependente da interação entre diferentes biofilmes bacterianos. O biofilme subgengival é mais anaeróbico do que o biofilme supragengival. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

Os microbiomas do nosso corpo são importantes porque têm um papel em muitas funções fisiológicas, metabólicas e imunológicas: na digestão de alimentos; na geração de energia; na diferenciação e na maturação da mucosa hospedeira; no sistema imunológico; na função de barreira da pele e da mucosa; na manutenção do sistema imunológico e do equilíbrio entre processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios; por

fim, na prevenção de invasão e crescimento de doenças. Desta forma, o MO desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase oral, protegendo a cavidade oral e prevenindo o desenvolvimento da doença. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

A fisiologia e a ecologia do MO tornam-se intimamente ligadas com as do hospedeiro, tanto à escala microbiana como à escala do hospedeiro. O MO tem um impacto significativo no hospedeiro como foi demonstrado numa experiência onde ratos de laboratório, livres de germes, tiveram mais doenças imunológicas como a asma e a doença inflamatória intestinal, indicando uma relação dinâmica entre estas e a ausência de flora oral. A cavidade oral está em comunicação com o ambiente exterior e é uma porta de entrada de microrganismos. O MO é um fator chave na proteção contra a colonização de patógenos extrínsecos que podem comprometer a saúde sistémica. Estes microrganismos orais ocultos exibem uma influência direta na saúde humana, desde o metabolismo do hospedeiro até às respostas imunológicas. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019; Verma, Garg, & Dubey, 2018)

Em várias doenças como diabetes, endocardite, cancro e, inclusive, nascimentos prematuros, um MO alterado foi observado. Tanto as patologias sistémicas como as orais, podem afetar a composição do MO. Desta maneira, é crucial perceber a diversidade do MO e o modo como ele varia sob condições de doença ou de perturbação. (Cintoni et al., 2019; Verma, Garg, & Dubey, 2018)

Os avanços em metagenómica e técnicas de sequenciação, fornecem informação extensiva sobre os microrganismos orais e ajudam na compreensão das relações com as doenças. Assim, no futuro, podem ser desenvolvidos biomarcadores baseados em microbiomas que serão utilizados no diagnóstico precoce de doenças orais e associadas. (Verma, Garg, & Dubey, 2018)

Depois de percebermos o conceito do MO, vamos expandir as modificações e o desenvolvimento da DP. De acordo com o grau de patogenicidade e suas propriedades, as bactérias periodontais estão organizadas por complexos que estão intimamente inter-relacionados. As bactérias dos complexos verde, roxo e amarelo são chamadas de "primeiros colonizadores" porque são capazes de aderir ao biofilme da placa bacteriana. O complexo laranja abrange as bactérias patogénicas periodontais, como o caso da *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), que geralmente aparecem depois dos "primeiros colonizadores" estarem instalados. Estas bactérias, classificadas como

moderadamente patogénicas, associam-se com outras bactérias periodontais para formar a base para a colonização do sulco gengival. As bactérias altamente patogénicas do complexo vermelho, que incluem *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) e *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), são os agentes patogénicos mais importantes na DP. A figura 1 representa os diferentes complexos por cores e suas derivações. (Bourgeois et al., 2019; Lamont, Hajishengallis, Diseases, & Medicine, 2015; Wolf, Rateitschak, & Rateitschak, 2005)

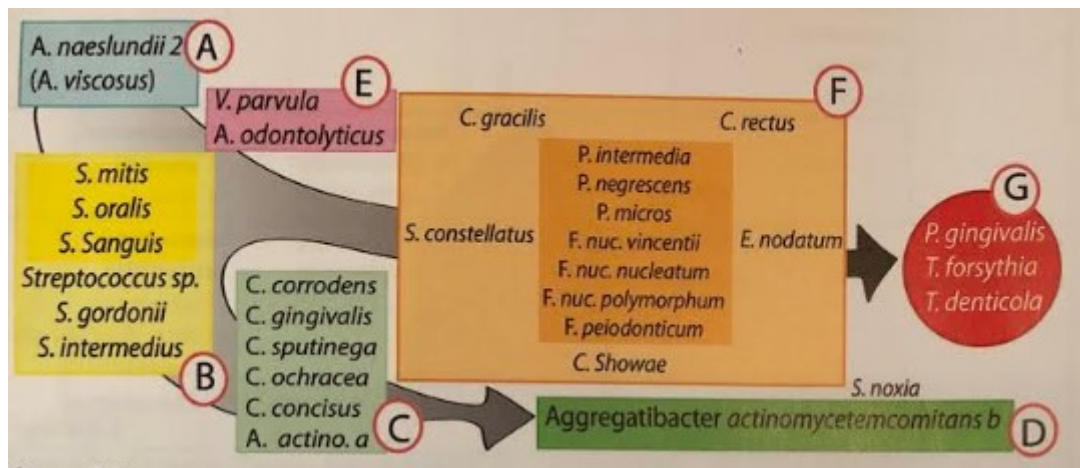


Figura 1: Os diferentes complexos por cores e suas derivações. (Wolf et al., 2005)

A "Hipótese de Keystone-Pathogen" (KPH), definida em 2012, considera que certas bactérias em baixas quantidades tais como a *P. gingivalis*, podem atuar e modificar o sistema imunitário do hospedeiro e alterar o MO simbiótico para um MO disbiótico, o que provoca a doença inflamatória. De facto, a *P. gingivalis* pode atuar sobre o sistema imunitário do hospedeiro de três maneiras diferentes: altera a resposta do recetor de Toll-like (TLR); subverte a interleucina-8 (IL-8); ou altera o sistema complemento. Primeiro, durante o processo inflamatório com a manifestação de *P. gingivalis*, os lipopolissacarídeo (LPS) aumentam, o que reduz a resposta TLR4 e pode facilitar a sobrevivência e multiplicação de toda a comunidade microbiana. Depois, a *P. gingivalis* pode bloquear a produção de IL-8, que é produzida por células epiteliais gengivais em resposta a outras bactérias, através da secreção de uma fosfatase serina que inibe a síntese de IL-8. Este processo atrasa o recrutamento de neutrófilos e pode facilitar a colonização microbiana inicial do periodonto. Outras bactérias do complexo vermelho como a *T. denticola*, são também capazes de manipular a resposta da IL-8 do hospedeiro. (Bourgeois et al., 2019; Lamont et al., 2015)

A patogênese da DP resulta de uma interação complexa entre os patógenos periodontais e a resposta imunológica excessiva do hospedeiro, controlada por fatores ambientais e genéticos. Outro conceito denominado "hipótese da placa ecológica", de 1994, considera que grupos de bactérias, tais como as bactérias do complexo vermelho, podem criar um ecossistema capaz de induzir doenças periodontais. A patogênese da DP pode ser o resultado de uma disbiose no microbioma causada pelo stress no ecossistema devido à presença de vários agentes patogênicos. Por conseguinte, no caso de periodontite, a inflamação e destruição de tecidos não se deve apenas à presença de algumas bactérias patogênicas, como as bactérias do complexo vermelho, mas deve-se também à disbiose do MO que elas induzem. (Bourgeois et al., 2019; Lamont et al., 2015)

O Projeto Microbioma Humano estudou duzentos pacientes e mostrou que mesmo os pacientes sem DP apresentaram o complexo vermelho. Foi também observado que os agentes patogênicos periodontais são frequentemente encontrados em locais saudáveis. As doenças infecciosas são iniciadas por uma taxa patogênica, mas ao contrário, a DP, é iniciada pelas bactérias que já estavam presentes. Desta forma, a presença deste complexo não é um agente único no aparecimento da DP. Vamos ver, mais à frente, que este complexo faz parte do grupo de "bactérias-chave" com um papel muito importante no desenvolvimento da DP. (Lamont et al., 2015)

A disbiose bacteriana oral presente na DP define-se como um desequilíbrio na abundância relativa ou na influência de uma ou mais espécies bacterianas. Quando o equilíbrio está perdido, a maior parte da composição do MO evolui de bactérias gram-positivas para bactérias gram-negativas. Assim, existe uma transição de uma comunidade comensal para uma comunidade patogênica, responsável pelo aparecimento de doenças orais em indivíduos suscetíveis. (Lamont et al., 2015)

A "sinergia polimicrobiana e disbiose" (PDS) explica a patogênese da DP. A DP aparece nos pacientes que apresentam as "bactérias-chave" do complexo patogênico e uma suscetibilidade imunológica. Lamont et al. (2015), resumem na sua publicação que, de acordo com o modelo do PDS, a resposta imunológica do hospedeiro dentro do periodonto é inicialmente subvertida por "patógenos-chave". A sua colonização e atividades metabólicas são assistidas por "patógenos acessórios" e esta resposta imunológica é então hiperativada pelos patógenos, levando a uma rutura da homeostase associada à inflamação destrutiva periodontal em hospedeiros suscetíveis. As relações entre o biofilme e a resposta imunológica são constantes e dinâmicas de modo a manter o equilíbrio ou tentar reequilibrar. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019; Lamont et al., 2015)

A mucosa gengival não possui muco, assim o MO está diretamente em contacto com as células epiteliais. O epitélio juncional é formado apenas por uma camada de células escamosas na sua base e que, devido à sua espessura e porosidade, mantém um contacto muito próximo com as bactérias. Desta maneira, é mais fácil para as bactérias patogénicas presentes no sulco gengival, desencadear uma inflamação e levarem a um excesso de resposta imunológica. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

As bactérias patogénicas como o *P. gingivalis* ativam os monócitos e os macrófagos que se tornam os atores principais na destruição periodontal. Os monócitos e os macrófagos estimulados, vão aumentar a produção de mediadores pró-inflamatórios como IL-1, TNF- α , IL-6 e PGE2. A figura 2 mostra a ordem de acontecimentos da estimulação dos neutrófilos pela *P. gingivalis*. A *P. gingivalis* liga-se com um neutrófilo e desencadeia vários eventos. O neutrófilo que é ativado, por sua vez, aumenta a fagocitose e aumenta a inflamação. No entanto, as outras bactérias periodontais podem também manipular as respostas imunológicas com o objetivo de aumentar o estado inflamatório. (Gaffen, Jain, Garg, & Cua, 2014; Hajishengallis, 2015; Lamont et al., 2015)

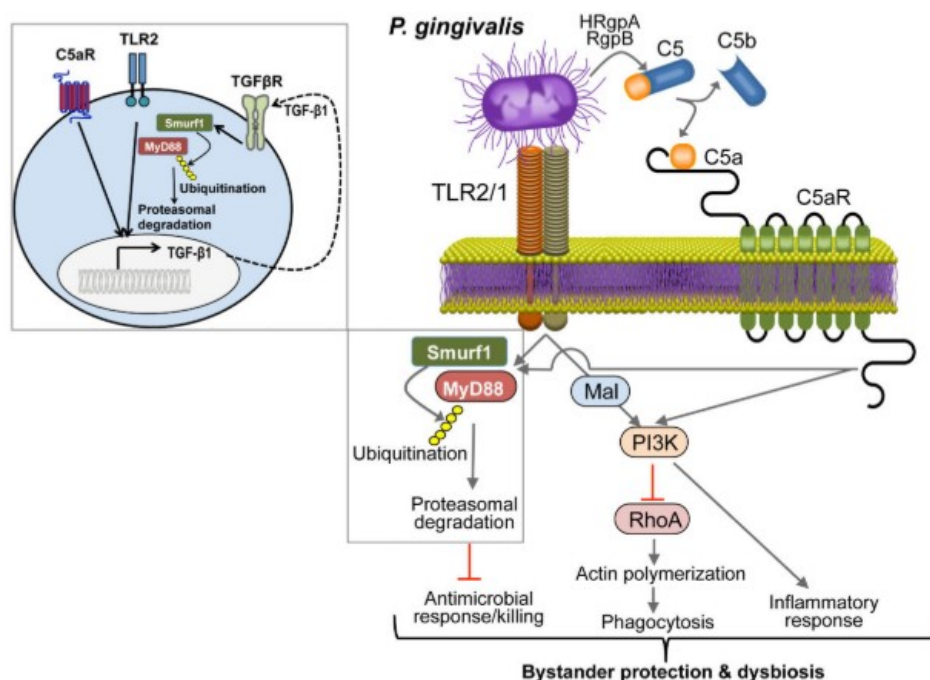


Figura 2: Ordem de ativação dos neutrófilos pela *P. gingivalis*. (Hajishengallis, 2015)

Na DP, os neutrófilos estão presentes numa concentração maior e devido a sua hiperestimulação, desempenham um papel importante no desenvolvimento da DP. Para responder à inflamação, o neutrófilo liberta substâncias tóxicas, inflamatórias e enzimáticas, que degradam os tecidos circundantes. Vários estudos mostraram a

correlação entre o número de neutrófilos e a gravidade da destruição tecidual. (Takahashi et al., 2011)

Igualmente nos pacientes assintomáticos os monócitos e os macrófagos, que estão presentes em maior quantidade nos sulcos gengivais infetados, participam na destruição tecidual. Estes leucócitos ativados são associados com níveis mais elevados de metaloproteínas de matriz (MMPs) que são responsáveis da destruição da matriz extracelular. (Landzberg, Doering, Gm, Hc, & Glogauer, 2015; Sima & Glogauer, 2014)

Também em resposta à TNF- α e na presença de RANKL, os monócitos e os macrófagos diferenciam-se em osteoclastos, responsáveis pela destruição óssea. Na presença de DP, o nível de RANKL é maior e assim aumenta a degradação óssea alveolar.

Os linfócitos (células do sistema imunitário) têm também um papel importante na homeostase periodontal e na imunopatogénese, especialmente os linfócitos T CD4+ auxiliar (Th17) que produzam o IL-17. Através de um feedback positivo, a citocina aumenta a secreção de RANKL que ativa a osteoclastogénese e a perda óssea associada à DP. (Gaffen et al., 2014)

As células imunológicas passam através do epitélio até o sulco gengival infetado de maneira a combater a inflamação. Este facto desencadeia a infiltração de neutrófilos e de granulócitos induzidos por gradientes quimiotáticos criados por bactérias pela resposta inflamatória e desencadeia a infiltração de linfócitos, após a apresentação de antígenos, por células dendríticas. (Gaffen et al., 2014)

A resposta imunológica é produzida de forma a resolver o estado de disbiose microbiana, mas cria um meio pro-inflamatório com o fator de necrose tumoral (TNF), com as interleucinas, com o interferão- γ (IFN γ), com o fator de crescimento TGF β e com os anticorpos produzidos contra os componentes do biofilme. Esta resposta deveria resolver a inflamação, mas o seu excesso degrada os tecidos periodontais. (Hajishengallis, 2015; Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017; Lamont et al., 2015) (Figura 3)

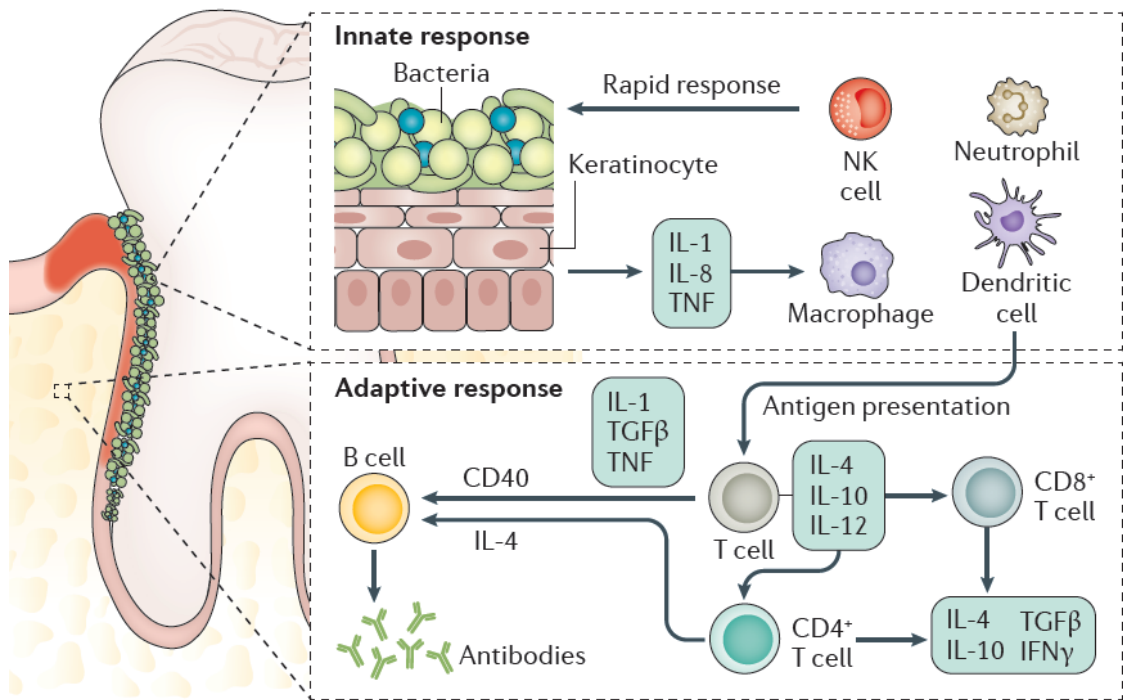
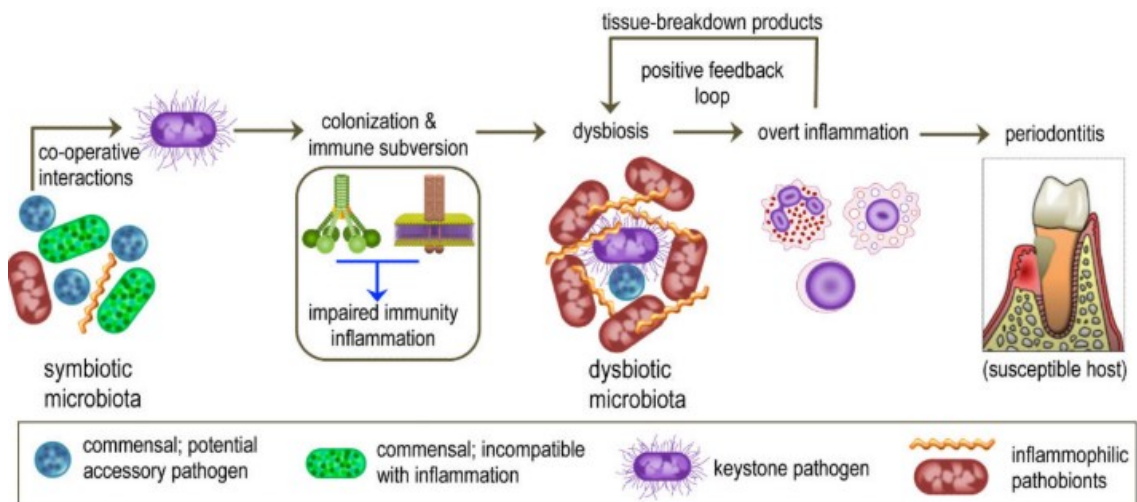


Figura 3: A resposta imunológica numa bolsa periodontal infetada. (Kinane et al., 2017)

Em conclusão, o modelo de disbiose PDS explica que as “bactérias-chave” com patógenos associados iniciam a resposta imunológica que será hiperativada pela sinergia polimicrobiana, levando à perda do equilíbrio periodontal. A resposta inflamatória periodontal é mediada principalmente por neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos B e T. Tal resulta na produção de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas, que contribuem para a continuação da inflamação, a destruição de tecidos e a reabsorção óssea. (Hajishengallis, 2015) (Figura 4)



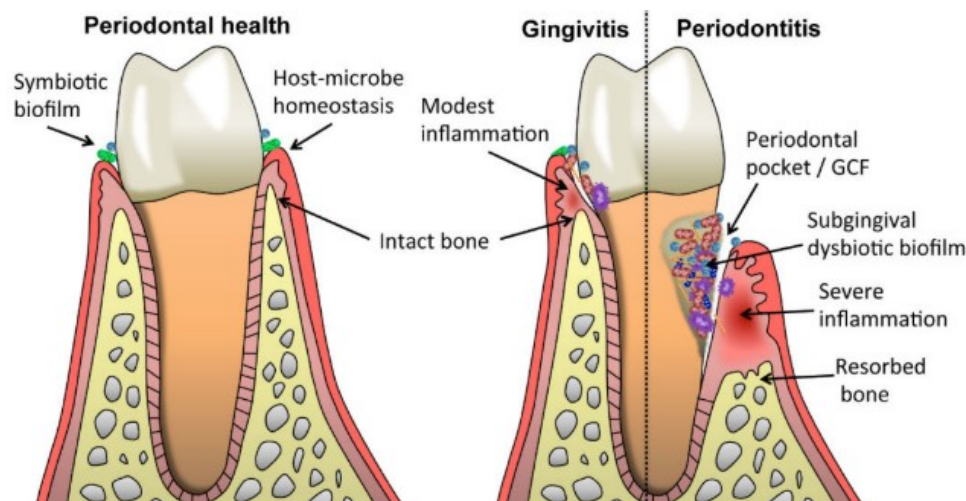


Figura 4: A simbiose microbiana na saúde periodontal e a disbiose na DP. (Hajishengallis, 2015)

O MO é um precursor de saúde periodontal pelo que, na prática clínica do Médico Dentista, se torna muito importante vigiar a estabilidade da comunidade bacteriana, assim como, ensinar aos pacientes como evitar a perda do equilíbrio e eliminar os fatores de risco. (Lamont et al., 2015)

3. Identificação do microbioma intestinal

Seguindo a definição do MO, vamos estudar o microbioma intestinal (MI), a sua composição e a sua função. O MI é considerado como “o segundo cérebro” devido às suas terminações neuronais e é como que um guardião da nossa saúde e bem-estar.

O MI corresponde a uma comunidade microbiana abundante e diversificada presente ao longo do trato digestivo e contém mais de 100 triliões de microrganismos. No colon, a densidade bacteriana está estimada entre 10^{11} e 10^{12} bactérias por mililitro, sendo o colon o meio com maior densidade na Terra. O MI é composto por várias espécies de microrganismos como as bactérias, as leveduras e os vírus. O Projeto Microbioma Humano e a análise de fezes identificaram 12 espécies existentes, onde 90% são Proteobactérias, Firmicutes, Actinobactérias e Bacteroides. (Barbara A. Methé, Karen E. Nelson¹, Mihai Pop & Giglio, 2012; Pérez-cobas et al., 2013; Rinninella et al., 2019; Thursby & Juge, 2017)

Ao nível do trato gastrointestinal, a composição e a função do MI varia. Esta variação está intimamente ligada com as transições e estilos de vida, de idade, da dieta, dos fatores ambientais e/ou com o uso de antibióticos. Tem relevância observar que, mesmo existindo a variação interindividual e intraindividual, as funções intestinais são mantidas. Ao longo do trato gastrointestinal, as bactérias participam na função de digestão

e desempenham diferentes papéis como a extração, a síntese e a absorção de muitos nutrientes e metabólitos, incluindo ácidos biliares, lípidos, aminoácidos, vitaminas e ácidos gordos de cadeia curta. (Rinninella et al., 2019)

O uso dos antibióticos altera mais ou menos a composição do MI com o aparecimento ou aumento de certas espécies e, ainda, com o desaparecimento ou diminuição de outras. Por exemplo, os antibióticos de largo espectro afetam e levam à perda de equilíbrio entre as *Firmicutes* e as *Bacteroides*. (Rinninella et al., 2019)

Como vamos ver mais à frente, o MI influencia o MO e a DP. Desta forma temos que ter muito cuidado com o uso dos antibióticos. Estes, utilizados no tratamento da DP, podem alterar o MI que, por sua vez, alterara o MO e conseqüentemente a resposta tratamento da DP. (Rinninella et al., 2019)

A dieta é um fator importante na composição do MI e da saúde do hospedeiro. A dieta influencia a composição do MI porque, por exemplo, o consumo alimentar rico em gordura e proteínas favorece a multiplicação de *Bacteroides*, enquanto que, um consumo rico em fibras, aumenta a multiplicação de *Prevotella*, sendo estas duas, dois gêneros do filo dos *Bacteroides*. Uma experiência nos ratos de laboratório mostrou que uma alimentação pobre em fibras diminui a diversidade microbiana intestinal. (David et al., 2014; Sonnenburg et al., 2016)

A dieta influencia a fonte de energia das bactérias bem como a composição e a função do MI. A dieta ocidental tem um baixo consumo de fibras e está associada com uma diminuição de *Bacteroides*. Há uma diminuição na produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs) e os mesmos têm um papel importante na saúde do hospedeiro através de mecanismos anti-inflamatórios metabólicos. (Besten et al., 2013; Sonnenburg, Sonnenburg, & Drive, 2014)

Na dieta, os hidratos de carbono complexos não digeríveis como a celulose, são absorvidos, mas o nosso corpo não tem as enzimas adequadas para degradá-los. Desta forma, as bactérias fermentam e formam os AGCCs como o acetato, o propionato e o butirato. As *Bacteroidetes* produzem o acetato e as *Firmicutes* produzem o butirato. Esses metabólitos têm impacto na função imunológica. Os AGCCs promovem a diferenciação dos linfócitos T naíves em linfócitos T reg. Os linfócitos T reg fazem parte duma subpopulação dos linfócitos T CD4+ e podem inibir a multiplicação dos linfócitos efectores que participam na homeostasia imunológica. (Chen et al., 2008; Levy, Thaiss, & Elinav, 2016; Smith et al., 2013)

O butirato tem a capacidade de supressão da resposta inflamatória pelos macrófagos intestinais. Da mesma maneira, o aminoácido triptofano, fornecido pela dieta, influencia a função imunológica. Os Lactobacilos consomem o triptofano como fonte de energia para produzir metabólitos microbianos essenciais para o desenvolvimento das estruturas imunológicas intestinais, permitindo a geração dos folículos linfóides intestinais. O MI tem um papel primordial na luta contra a colonização bacteriana patogénica ao inibir o seu crescimento, ao consumir os nutrientes, ao produzir bacteriocinas e ao manter a integridade do epitélio intestinal. (Chang, Hao, Offermanns, & Medzhitov, 2014; Levy et al., 2016)

A barreira epitelial tem também um papel importante na defesa imunológica porque está na interface entre o MI e o sistema imunitário da mucosa intestinal. Os enterócitos produzem um muco para proteger a mucosa intestinal e desempenham um papel significativo numa variedade de funções imunológicas. (Peterson & Artis, 2014)

A relação entre o MI e o sistema imunológico é muito forte. Muitas doenças inflamatórias são relacionadas com alterações do MI. O estabelecimento do MI começa no nascimento, evolui ao longo da vida e está ligado com o desenvolvimento, expansão e educação do sistema imunológico inato e adaptativo. Hevia, Delgado, Sánchez, & Margolles, (2015), propôs que a maturação do nosso sistema imunitário seria influenciada pela presença de certas bactérias. O período pós-natal é primordial porque a colonização e as suas perturbações podem ter um impacto na morfologia e no desenvolvimento do sistema imunitário e subsequentemente, no estabelecimento de patologias imunoinflamatórias precoces. (Gensollen, Iyer, Kasper, Blumberg, & Medical, 2016; Hevia, Delgado, Sánchez, & Margolles, 2015)

O MI, considerado como nosso segundo cérebro, está ligado com o sistema imunitário e com o sistema neuro-endócrino, que participa nas funções de digestão. Um equilíbrio deve existir no MI para evitar o aparecimento de doenças metabólicas ou inflamatórias. O papel do MI ainda é pouco compreendido, mas a estreita associação entre a disbiose do MI e os distúrbios intestinais e extraintestinais tem sido demonstrada. No futuro, poderemos usar o estudo do MI como biomarcador nas terapias de prevenção e de tratamento de doenças. (Rinninella et al., 2019)

4. As doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são um conjunto de doenças que atingem o coração e os vasos sanguíneos. As DCVs têm um grande impacto na Saúde Pública porque representam a principal causa de morte anual. Em 2015, 17.7 milhões de pessoas morreram por DCVs, representando 31% das mortes no nível global. Dentre eles, 7.4% morreram devido às DCVs e 6.7 milhões devido os acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Mais de três quartos das mortes aconteceu em países de baixa e média renda. (“Doenças cardiovasculares,” 2017; Kaschwich et al., 2019)

A aterosclerose corresponde a uma condição de inflamação crônica que afeta os vasos sanguíneos e artérias e participa na patogênese das DCVs. Um grande conjunto de provas indica que a inflamação pode progredir para a aterosclerose. A imunidade inata com os monócitos e os macrófagos e a imunidade adaptativa com os linfócitos Th1, têm uma ação proaterogénica. Estudos experimentais e várias observações clínicas demonstraram que a hiperlipidemia é essencial, mas não suficiente para produzir aterosclerose, a menos que também haja inflamação, sendo que a DP é uma causa de inflamação crônica. As doenças vasculares ateroscleróticas são uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade a nível mundial. A maioria das manifestações agudas, resultam de perturbações da placa bacteriana e trombose, que podem colocar o doente em risco de vida. Na Europa, as DCVs são responsáveis por cerca de 40% de todas as mortes, atingindo 3.9 milhões de pessoas por ano, sendo a maioria das mortes resultantes de doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais. A morte coronária, enfarte do miocárdio e o AVC, representam graves eventos de DCVs, enquanto que a angina de peito, a revascularização e a doença arterial periférica, representam eventos menos graves e reversíveis. A natureza multifatorial da doença cardiovascular e a complexidade das vias de inflamação envolvidas no desenvolvimento da placa aterosclerótica é muito complexa. A figura 5 mostra que muitos fatores como a infeção crónica, o MI, a dieta, a diabetes afetam a inflamação e a doença aterosclerótica, a hipertensão. (Kaschwich et al., 2019; Shah & Lecis, 2019; Taleb, 2016)

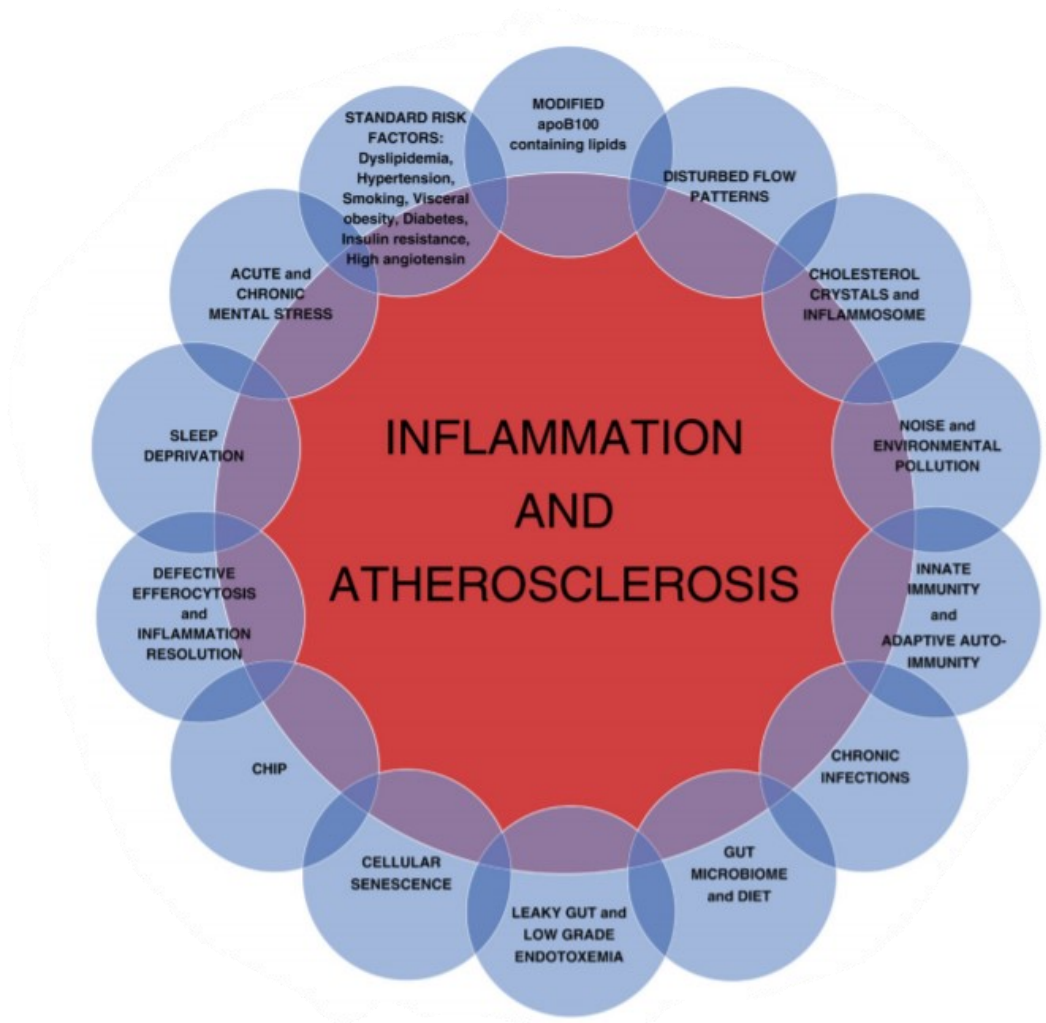


Figura 5: Diferentes vias para a inflamação na aterosclerose. (Shah & Lecis, 2019)

As DCVs são um grande grupo de doenças que contêm: as doenças coronárias que atingem os vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco, a doença cerebrovascular que atinge os vasos sanguíneos no cérebro, as cardiopatias congénitas que são malformações do coração, a trombose venosa profunda, a embolia pulmonar, e os coágulos sanguíneos nas veias das pernas que podem deslocar-se para o coração e os pulmões.

A Doença Arterial Periférica Oclusiva (DAPO) tem a característica de apresentar um estreitamento de uma artéria nos membros devido a aterosclerose, o que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo. Pode também acontecer incidentes agudos, como por exemplo, ataques cardíacos e acidentes vasculares, devido a um coágulo que bloqueia a circulação sanguínea. A causa mais frequente destes acidentes é a formação de placas ateromatosas nos vasos sanguíneos que estreitam o lúmen. (“Doenças cardiovasculares,” 2017; Kaschwich et al., 2019)

A DAPO tem propensão para atingir as extremidades dos membros inferiores, o que limita a capacidade de andar e mobilizar-se. A DAPO é uma manifestação clínica das várias doenças: a aterosclerótica, a doença sistémica relacionada com as cardiopatias isquémicas, o AVC, os aneurismas aórticos, etc. (“Doenças cardiovasculares,” 2017; Kaschwich et al., 2019)

A disfunção endotelial é um precursor independente de eventos cardiovasculares e precede o desenvolvimento de aterosclerose e outras DCVs. Este processo patológico é normalmente causado pela reduzida biodisponibilidade das moléculas endógenas como o monóxido de azoto (NO), um gasotransmissor que restringe a agregação plaquetária, inibe a ligação dos leucócitos às células endoteliais e impede a expressão das moléculas de adesão. (Liccardo et al., 2019)

O conselho científico encontra-se em consenso sobre o desenvolvimento e o aparecimento da DAPO ligado a uma inflamação crónica subclínica. Esta informação é muito importante para perceber as ligações e interações entre as doenças inflamatórias, a DP e as doenças sistémicas. (Carlo, Ross, & Carlo, 2018; Taleb, 2016)

As DCVs estão ligadas com fatores de risco comum com a diabetes e o colesterol. A modificação da vida ocidental que se tornou sedentária ao longo do tempo, permitiu o aparecimento das DCVs. As DCVs são correlacionadas com fatores de risco comportamentais, a dieta inadaptada, o sedentarismo, o consumo de tabaco e álcool, a hiperlipidemia, a obesidade e até a idade. A maioria das DCVs poderiam ser prevenidas na eliminação dos fatores de risco, na alteração do comportamento e do estilo de vida. Especialmente em doenças sem tratamento, onde a prevenção é o único método eficaz para controlar a doença e impedir as suas complicações. (“Doenças cardiovasculares,” 2017)

Um estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o estado oral de pacientes com insuficiência grave de órgãos, a necessitar de transplante ou de substituição da válvula cardíaca. Mais de dois terços apresentavam infeções orais sépticas, enquanto apenas 15% do grupo de controlo, apresentavam infeções orais e dentárias crónicas. Ao focar os doentes com doenças cardíacas congénitas, verificou-se um número significativamente mais elevado de lesões de cárie ativas e uma maior prevalência de cáries em várias populações pediátricas por comparação com os grupos de controlo. (Folwaczny, Bauer, & Grünberg, 2019)

Por terem uma saúde geral mais frágil, os Médicos Dentistas têm de ter um cuidado especial com os pacientes com DCVs. Dar atenção ao tratamento utilizado e às interações medicamentosas, realizar a profilaxia antibiótica da endocardite infecciosa, fazer o diagnóstico e tratamento precoce de lesões.

5. A diabetes

Estima-se que existam no mundo mais de 400 milhões de adultos que apresentam diabetes e a maioria (>90%) de tipo 2. O *World Health Organization* (WHO) estima que a prevalência da diabetes de tipo 2 vai continuar a aumentar de forma rápida. (Huang, Pei, & Graves, 2020; Indurkar et al., 2016)

A diabetes é uma das doenças crônicas mais comuns e é de tipo metabólico, caracterizada por um nível elevado de açúcar no sangue. Existem dois tipos de diabetes: o tipo 1 (DT1) devido à deficiência das células β do pâncreas na produção de insulina e o tipo 2 (DT2) provocado pela resistência celular à insulina. A resistência à insulina observa-se na pré-diabetes e na diabetes de tipo 2. Nos dois casos, o paciente apresenta um nível de açúcar anormalmente elevado no sangue. (Indurkar et al., 2016; Panezai et al., 2020)

A insulina tem a função de direcionar a glucose do sangue para as células que vão absorvê-la a fim de armazenar a energia, o que diminui o nível de açúcar no sangue. Na ausência de insulina ou no caso de resistência à insulina, a glucose acumula-se no sangue provocando hiperglicemia. Se a hiperglicemia for prolongada, provoca complicações como retinopatia, neuropatia periférica, doença macrovascular (coração e doença cerebrovascular) e insuficiência renal. (Simpson et al., 2018)

Os valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) refletem o nível de glicose no sangue durante seis ou oito semanas antes do teste. A HbA1c é um indicador do controlo glicémico e ajuda no diagnóstico. A HbA1c, como é um refletor do controlo glicémico, permite antecipar as complicações da diabetes. Um estudo mostrou que a diminuição de 1% na HbA1c permite uma redução de 21% de mortes relacionadas à diabetes, 14% de mortes por enfarto do miocárdio e 37% de mortes por complicações microvasculares. (Simpson et al., 2018)

Como todas as doenças crônicas, a diabetes tem manifestações em diferentes regiões do corpo, incluindo a cavidade oral. As principais manifestações orais são a xerostomia, as cáries dentárias, a gengivite, a doença periodontal, a boca ardente e o

aumento das infecções orais. A tabela 5 mostra as manifestações orais e a sua prevalência nos casos de diabetes de tipo 2 controlada e diabetes de tipo 2 descontrolada, onde esta última, apresenta tendencialmente maiores resultados (percentagens). A alteração da função dos neutrófilos, o aumento da atividade da colagenase e a redução da síntese de colagénio, a microangiopatia, a neuropatia estão relacionados com o aparecimento das lesões orais. (Indurkar et al., 2016; Rohani, 2019)

Oral Manifestation	Prevalence in Controlled Type 2 Diabetes (%)	Prevalence in Uncontrolled Type 2 Diabetes (%)
Hyposalivation	68	84
Halitosis	52	76
Periodontitis	32	48
Burning mouth sensation	32	24
Candidiasis	28	36
Taste alteration	28	44

Tabela 5: Prevalência das manifestações orais na diabetes tipo 2 controlada e na diabetes tipo 2 não controlada. (Indurkar et al., 2016)

O impacto oral da doença é muito importante porque afeta a qualidade de vida e as evidências científicas mostraram que a manifestação oral da diabetes tem um efeito negativo no controlo do nível de glucose no sangue. A epidemia de obesidade resultou num aumento significativo do número de pacientes com diabetes de tipo 2, pelo que é previsto que no futuro, os Médicos Dentistas darão mais consultas a pacientes portadores da doença. Os mesmos vão ter a responsabilidade de prevenir e/ou controlar as complicações orais da diabetes, de realizar um diagnóstico precoce e aplicar um tratamento adaptado no seu atendimento. (Kassier, 2016; Rohani, 2019)

A hipoglicemia representa 10% das emergências médicas na prática dentária, a síncope vasovagal apresenta 63%, a angina de peito 12%, as crises convulsivas 10% e a asma 5%. A complicação mais frequente da diabetes é a hipoglicemia. A hipoglicemia é definida quando o nível de glucose é inferior ou igual a 40mg/dL. As manifestações clínicas da hipoglicemia são: palidez da pele, respiração pouco profunda, dor de cabeça e tonturas. Se uma hipoglicemia acontecer, deve-se mudar o tratamento dentário e o seu procedimento consoante o estado de consciência do paciente (acordado ou não). Se o paciente estiver consciente, administrar 15g de hidratos de carbono de absorção rápida (açúcar, doces, refrigerantes) e avaliar o nível de glucose a cada 15 minutos (o paciente deve ingerir substâncias açucaradas até obter o valor de 60mg/dL). É recomendado que o paciente consulte o seu Médico Assistente após este episódio. Se o paciente estiver

inconsciente, é necessário chamar o INEM, avaliar os sinais vitais e o nível de glucose, para eventualmente administrar/injetar 1mg de glucagon por via subcutânea ou intramuscular. Deve-se avisar o Médico de família do paciente que apresentou este episódio. (Gupta, S., Singh, R., Chadgal, S., & Shallu, 2015; Jevon, 2015)

Fatores que influenciam a doença periodontal

1. Relação entre doenças sistêmicas e doença periodontal

As DANTs, que são as doenças cardiovasculares, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, diabetes, tal como a DP, têm fatores de risco idênticos e são evitáveis de acordo com o estilo da vida adotado. A compreensão das associações entre estas doenças é importante porque permite aos profissionais de saúde, identificarem os fatores de risco comuns, permitindo a prevenção, o diagnóstico e a gestão sinérgica. A relação entre as doenças orais e as DANTs explica-se pelo facto de partilharem os mesmos fatores de risco. Existem vários tipos de doenças que têm manifestações ao nível oral, e inversamente, há doenças orais que são um fator de risco para outro tipo de doenças. Esta relação tem um apoio significativo na investigação e abordagem baseada na evidência. Se o conceito de fatores de risco comuns é indiscutível, a inter-relação entre doenças orais e DANTs é comprovada pela evidência. O anexo 2 demonstra a presença e a implicação dos patógenos periodontais implicados nas DANTs. Os patógenos estão identificados por cores que correspondem ao complexo verde, roxo, amarelo, laranja e vermelho, como foi descrito por Dr. Socransky. (Bourgeois et al., 2019; Kassier, 2016)

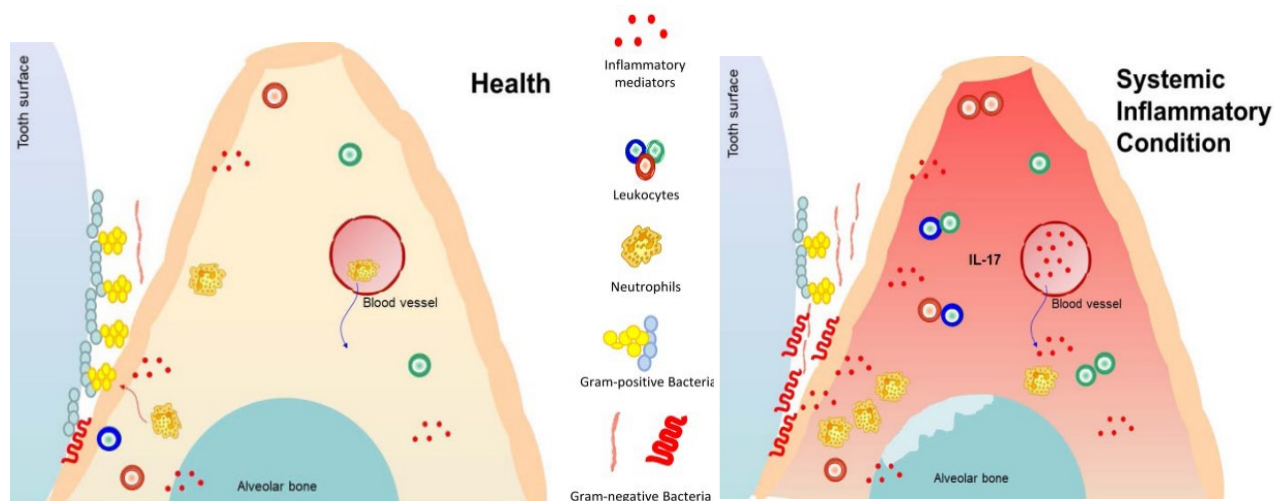


Figura 6: Impacto da condição sistêmica no periodonto e no microbioma oral. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

O MO está influenciado pelos fatores locais como restaurações incorretas e pelos fatores sistêmicos. Os estudos concluíram que as restaurações incorretas e as condições genéticas, alteram a resposta do hospedeiro aumentando a inflamação local. Desta maneira, as doenças sistêmicas como a diabetes e a artrite reumatóide, modificam o MO e a predisõem à DP. A figura 6 mostra a evolução de um periodonto saudável até ao aparecimento de um periodonto inflamado. As doenças inflamatórias sistêmicas são

associadas com um aumento da inflamação geral e também à inflamação periodontal. A circulação sanguínea traz mediadores da inflamação (como o IL17) que ativam as células imunológicas, atacam o osso alveolar e a população bacteriana do sulco gengival, cuja composição se altera de Gram positivo para Gram negativo anaeróbias, aumentando a inflamação local. (Graves, Corrêa, & Silva, 2019)

Várias doenças (como a diabetes) e suas perturbações podem afetar o tecido periodontal, podem influenciar o curso da DP ou afetar o tecido periodontal de maneira independente da inflamação provocada pela placa bacteriana. A intensidade de influência é variável, mas a presença dessas doenças aumenta o aparecimento e a severidade da DP. (Jepsen et al., 2018)

Embora não sejam encontrados estudos aprofundados sobre o tema, existe evidência moderada da associação entre *Treponema socranskii* (gram negativo da família dos Bacteroidetes) e a DP. Quase todas as espécies bacterianas listadas como um patogénico periodontal suspeito, são na sua maioria encontradas na cavidade oral e raramente envolvidas em infecções extra orais. Contudo, existem exceções como no caso da *Synergistetes spp.* e da *Peptostreptococcus spp.*, que fazem parte do microbioma comensal do trato gastrointestinal animal e podem também atuar como um patogénico oportunista quando se propagam a outras mucosas ou tecidos cutâneos, sendo observados em quistos e abscessos humanos. O *Parvimonas micra*, presente na cavidade oral, está envolvido em infecções polimicrobianas causadoras de empiema pleural e artrite séptica das articulações nativas. A capacidade do *Parvimonas micra* de causar infecção noutras locais do corpo humano, para além da cavidade oral, pode ser devido à translocação da bactéria da cavidade oral ou do trato gastrointestinal. A presença de microrganismos em locais subgengivais, que também estão associados a doenças extra orais, pode desempenhar um papel importante para a melhor compreensão das ligações entre as infecções orais e sistémicas. Concluímos que a inter-relação entre os patógenos orais e as infecções extra orais são um campo de estudo com muito ainda por explorar. (Patini et al., 2018)

A DP tem um impacto distante da esfera oral, uma vez que estudos de coorte prospetivos fornecem evidências que a DP está associada a um risco acrescido de morte prematura por qualquer causa. Um estudo global sobre as consequências das DANTs, descobriu que a DP representava 10.8% da população com DANTs. A associação entre

doenças orais e doenças sistêmicas metabólicas, é descrito como bidirecional. (Kassier, 2016)

2. Efeitos do microbioma intestinal sobre a doença periodontal

O nosso intestino está relacionado com muitas funções do corpo humano. As pesquisas recentes mostram que a relação recíproca entre o MI e o hospedeiro desempenha um papel crítico nas diferentes doenças extraintestinais como no caso das doenças metabólicas, dos distúrbios neurológicos (no eixo “intestino-cérebro”) e das doenças complexas multifatoriais como no caso da degeneração macular ligada com a idade (no eixo “intestino-retina”). Num estudo do MI de diabéticos, foi demonstrado que o MI fica alterado no caso de DT2.

Mesmo quando o MI está localizado no trato gastrointestinal, ele interage com todo o corpo, através de vários eixos de ação. Por meio das vias de detecção e de sinalização do hospedeiro, o MI leva a uma modulação do sistema endócrino, das respostas imunológicas, da atividade do sistema nervoso e inclusive, da predisposição para doenças metabólicas.

Da mesma maneira que o MI interage e influencia o hospedeiro, também o MO sofre alterações, pois foi descoberta durante os últimos anos a evidência de uma ligação mais profunda entre as doenças sistêmicas e o MO. Desta forma, o Médico Dentista tem uma responsabilidade na prevenção e na educação dos pacientes, visto que diferentes fatores como dieta, fumo, álcool e uso de probióticos têm um papel ativo no desenvolvimento e modificação do MO. (Antunes, 2020; Cintoni et al., 2019)

Um estado alterado dos micróbios intestinais humanos foi descrito tanto na presença da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) como nas perturbações do sistema cardiovascular. Estudos experimentais mostraram que as alterações nos micróbios intestinais podem afetar a homeostase natural, em particular, ao reduzir o gasto de energia e a sensibilidade à insulina. Nos humanos, a ingestão anormal de alimentos tem sido associada ao desenvolvimento da obesidade, diabetes e NAFLD, com influência na composição microbiana intestinal. A trimetilamina N-óxido, uma molécula que é convertida de fosfatidilcolina dietética por micróbios intestinais, tem sido associada ao desenvolvimento de doenças ateroscleróticas. Além disso, foi demonstrada uma quantidade significativa de DNA de enterobactérias, tais como Proteobactérias, em placa aterosclerótica. Estas descobertas sugerem um papel importante da disbiose intestinal no

cruzamento das diferentes dietas, doenças metabólicas, NAFLD e eventos cardiovasculares. (Tana et al., 2019)

Um possível mecanismo que comprasse a correlação entre DP com as doenças inflamatórias sistémicas seria devido a uma perturbação do MI causada por uma elevada quantidade de microrganismos periodontais patogénicos ingeridos oralmente a longo prazo. Em indivíduos com DP, esta ingestão continua poderá induzir disbiose do MI, e promove o estabelecimento de um microbioma "inflamado" em termos de composição e/ou função. Por sua vez, este MI modificado poderia modular a disfunção periodontal, contribuindo para a progressão e gravidade da destruição do tecido periodontal. O mecanismo em questão foi demonstrado pelo Lourenço, Spencer, Alm, & Colombo, (2018) quando estes realizaram estudos de investigação em ratos de laboratório com DP.

Os probióticos têm vários efeitos no trato gastro intestinal incluindo a capacidade de regular a composição do MI, influenciar a produção de péptidos antimicrobianos, manter a função e integridade da barreira intestinal e influenciar a produção ou a indução de moléculas com efeitos na resposta imunológica. Os probióticos mais usados são os *Lactobacillus* e os *Bifidobacterium*. Existem estudos que mostram que a ingestão de probióticos durante mais de 4-6 semanas permite diminuir a placa bacteriana, diminuir a concentração de *Streptococcus Mutans* na saliva (bactéria responsável de cárie dentária), diminuir a taxa de cáries e evitar o sangramento gengival. Se os probióticos podem atuar nos microrganismos responsáveis pelas cáries, então podemos concluir que podem também atuar nos microrganismos da DP. Assim, a ingestão de probióticos parece melhorar a saúde oral. Porém, o tema necessita de mais investigação. (Sales-Campos, Soares, & Oliveira, 2019)

Segundo o Instituto Nacional da Saúde e da Pesquisa Médica, as doenças inflamatórias crónicas do intestino ou DICIs incluem a doença de Cohn e a retocolite hemorrágica. Ambas são doenças inflamatórias de causa multifatorial que se caracterizam pela inflamação crónica de uma porção da parede do trato gastrointestinal, que está relacionada com a hiperatividade do sistema imunológico que responde a elementos do MI. Na sua tese de 2018, Djebali comparou seis estudos realizados entre 1991 e 2015 sobre a DP em pacientes com DICIs. De acordo com a maioria desses estudos epidemiológicos, os pacientes com DICIs têm uma prevalência significativamente maior de DP. Além disso, mostraram também que a gravidade e a extensão das lesões periodontais (perda de inserção, índice de placa, índice gengival, destruição óssea) estão aumentadas. As razões pelas quais

os pacientes com DICIs têm uma saúde periodontal mais precária não estão completamente esclarecidos, no entanto, há vários elementos biológicos que podem ser detetados. Um dos fatores responsáveis pelo aumento da suscetibilidade à DP em pacientes com DICIs é o MO. Os pacientes com DICIs apresentam um desequilíbrio no MO, com uma grande abundância de "bactérias-chave" como *Campylobacter rectus*, *P. gingivalis* e *Tannerella forsythia*. A inflamação intestinal crônica deixa passar substâncias inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α) na circulação sanguínea aumentando a inflamação periodontal, o que promove a destruição dos tecidos moles e ósseos. (Figura 7)

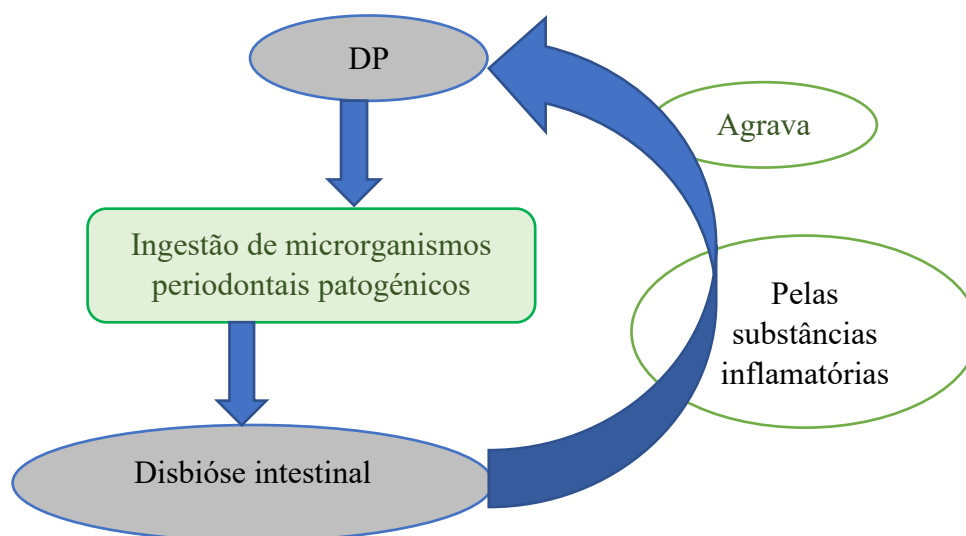


Figura 7: Relação entre disbióse intestinal e DP.

Os problemas intestinais têm frequentemente repercussões e manifestações orais e por este motivo, o Médico Dentista deve suspeitar de presença de quaisquer manifestações orais patognomónicas presentes (por exemplo, a hiperplasia focal de lesões polipoides). Desta forma, o Médico Dentista tem o dever de ser cuidadoso e vigiar estes pacientes com uma maior frequência. (Djebali, 2018)

3. Efeitos das doenças cardiovasculares

Numa avaliação transversal, foram analisados dados do Inquérito Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) onde foram diagnosticadas 172 pessoas com Doença Arterial Periférica Oclusiva (DAPO) num universo de 3585 participantes. Como resultado, foi verificado que a DP está mais presente nos pacientes com DAPO, sendo que o rácio sobe para o dobro, independentemente do género feminino ou masculino. Além disso, foram associadas à DAPO e à DP marcadores sistémicos de inflamação como

o caso da proteína C reativa (CRP), a contagem dos glóbulos brancos e o fibrinogénio. (Kaschwich et al., 2019)

Uma meta-análise incluindo 4 307 participantes de sete estudos distintos, mostrou um significativo aumento de risco de DP nos pacientes com DAPO em comparação com os pacientes sem DAPO (ratio = 1.70, $p = 0.01$). Os pacientes com DAPO apresentaram maior perda dentária do que os pacientes sem DAPO. Porém, não foi observado diferença significativa na perda de inserção entre os pacientes com e sem DAPO. (Kaschwich et al., 2019; Yang et al., 2018)

A inter-relação entre DP e DAPO já foi demonstrada em diferentes análises com estudos transversais, longitudinais e casos controle. Soto-Barreras et al. em 2013 concluiu que os pacientes com mais de 30% de dentes com perda de inserção de mais de 4 mm, apresentam um risco seis vezes superior de DAPO do que o grupo controlo (num universo de 30 pacientes com DAPO e 30 pacientes saudáveis). Os pacientes com DAPO apresentam maior perda dentária e maior taxa de CRP de forma significativa. A ausência de dentes pode refletir uma situação de DP avançada. Como já sabemos, a causa mais importante da perda de dentes é a DP. Não foi observado diferenças na composição bacteriana no soro nem no sulco gengival entre pacientes com e sem DAPO. Os resultados deste estudo confirmam os estudos precedentes. (Çalapkörür, Alkan, Tasdemir, Akcali, & Saat, 2017; Kaschwich et al., 2019; Yang et al., 2018)

Çalapkörür et al. (2017) também chegaram a uma conclusão semelhante, contudo com um rácio de 5.8 num estudo de caso controlo (para um universo de 40 pacientes com DAPO e 20 pacientes saudáveis).

Na Holanda, outro estudo multicêntrico revelou com um ratio de 3 (para um universo de 212 mulheres jovens com DAPO e 475 mulheres jovens em boa saúde). (Çalapkörür et al., 2017; Kaschwich et al., 2019; Yang et al., 2018)

Molloy, Wolff, Lopez-Guzman, & Hodges em 2004 realizaram um estudo retrospectivo caso controlo e concluíram de forma significativa que as cirurgias vasculares contribuem para a perda óssea e o número de dentes ausentes.

Ahn et al. (2016) observaram um odds ratio de 2.03 na associação entre DP grave e DAPO num coorte comunitário coreano de adultos com mais de 40 anos de idade.

Chen et al. em 2008 observaram que a DP estava significativamente associada ao DAPO (OR: 5.45) numa amostra de controlo de casos japoneses com 25 doentes com DAPO e 32 doentes saudáveis que foram utilizados como controlos.

A comunidade científica está de acordo com os vários estudos sobre a inter-relação entre DP e DAPO, mas ainda há necessidade de mais investigações para aprofundar a parte biológica. (Kaschwich et al., 2019)

4. Efeitos da diabetes

A DP foi relatada com uma maior incidência e prevalência nos pacientes com diabetes de tipo 1 e 2. Um estudo de Williams e Mahan com 2.273 pessoas com diabetes, mostrou uma prevalência de 60% de DP, onde a incidência da DP é 2-4 vezes maior. A prevalência da DP severa é de 59.6%, comparado com 39% nos pacientes não diabéticos. Por consequência, a intensidade das complicações da diabetes é habitualmente proporcional com o grau e a duração dos episódios de hiperglicemia. (Indurkar et al., 2016; Rohani, 2019)

A gengivite é uma característica constante nas crianças com DT1 mal controlada. O descontrole da glicemia pode ter um impacto maior na gravidade da inflamação gengival, superior à qualidade de controle da placa bacteriana.

Diversos estudos mostraram o vínculo entre a DP e os fatores da diabetes, como a HbA1c e a duração da diabetes, que são fatores de risco de gengivite e de DP, sendo que o nível do controle glicémico é um parâmetro importante. Quando a diabetes e a DP estão presentes em simultâneo, a DP é mais severa e sua progressão é maior. Também foi verificado nos Estados Unidos, que os adultos com HbA1c elevada apresentam significativamente um maior nível de DP severa, do que os pacientes sem diabetes. (Indurkar et al., 2016; O'Donovan & Cadena-Gaitán, 2018; Rohani, 2019)

A interação entre a diabetes Mellitus e a DP já foi amplamente estudada há mais de 50 anos. Evidências foram publicadas sugerindo uma relação bidirecional entre os níveis glicêmicos e a DP. A relação entre os dois parece bidirecionada na medida que a presença de uma, promove a presença da outra, e o tratamento de uma, melhora a outra. A diabetes está associada a uma maior prevalência e severidade de gengivite e de DP. Assim, na prática quotidiana, o Médico Dentista tem o dever de ter mais cuidado com o paciente diabético e adaptar o tratamento de prevenção.

A evidência na literatura médica defende que a inflamação teria o papel principal na patogenicidade da diabetes e no impacto no periodonto, enquanto a hiperglicemia altera a resposta imune. (Gharat, 2011; Kassier, 2016; Murakami et al., 2018; Rohani, 2019; Simpson et al., 2018)

Vamos, por isso, aprofundar essa relação a fim de perceber como a diabetes influencia a DP.

Estudos em humanos apontam para descobertas diferentes sobre o efeito da hiperglicemia sobre o MO. Por exemplo, o efeito da diabetes sobre o nível de bactérias orais como *Capnocytophaga*, *Porphyromonas gingivalis* ou *Tannerella forsythia*, tem mostrado que podem variar bastante. Para confirmar essa hipótese, foi realizado um estudo entre ratos de laboratório que possuíam a mesma flora oral, que após desenvolverem diabetes, apresentaram uma diminuição da diversidade microbiana e uma maior proporção de Proteobactérias (*Enterobacteriaceae*) e Firmicutes (*Enterococcus*, *Staphylococcus* e *Aerococcus*). O aumento destas taxas bacterianas tem sido associado a alterações noutras patologias diabéticas.

A diabetes promove a redução da diversidade bacteriana e o MO das pessoas em idade avançada, apresenta uma comunidade bacteriana mais suscetível a perturbações. (Huang et al., 2020)

Indurkar et al. em 2016 concluiu que a microflora subgingival do diabético com DP, apresenta um maior grau de espécies de *Capnocytophaga*, do que os pacientes não diabéticos com DP. Contudo, a falta de evidências sugere que a alteração da resposta imune pode ter um papel maior no aumento da prevalência e severidade da destruição periodontal nos diabéticos.

Por ser, uma doença inflamatória, a diabetes provoca alterações da mucosa oral que são mais frequentes nos pacientes com DT1 do que DT2, porque a do tipo 1 é uma doença autoimune. (Rohani, 2019)

No diabético, quando a hiperglicemia se prolonga no tempo, o nível de glucose também aumenta no fluído crevicular, ao mesmo tempo que o excesso de glucose influencia os fibroblastos gengivais, diminuindo a produção de colagénio e de glicosaminoglicanos. Quando a quantidade de colagénio é menor, o colagénio residual é mais suscetível à degradação enzimática pela colagenase. Especialmente no diabético, a colagenase está presente na forma ativa. Também nos fibroblastos, que são responsáveis pela cicatrização e turnover dos tecidos, o excesso de glucose impede a sua plena função. (Indurkar et al., 2016)

As bactérias da cavidade oral causam e estimulam a inflamação gengival provocada por um complexo efeito de cascata devido a uma resposta imunológica. A destruição tecidual resulta dessa inflamação. Existem vários fatores que influenciam essa resposta, como no caso da diabetes, que a agrava, provocando uma anormal e excessiva

destruição tecidual. A patogenicidade da DP é complexa porque existe uma grande relação entre o processo inflamatório crónico, entre a diversa flora microbiana e entre os produtos bacterianos. Estudos sugerem que, enquanto processo infeccioso com componente inflamatória proeminente, a DP pode afetar o controlo da glicemia. Por outro lado, o tratamento da DP e a diminuição da inflamação oral pode ter um efeito positivo na diabetes. (Gharat, 2011; Huang et al., 2020)

A suscetibilidade à DP nos diabéticos é triplicada e existe uma relação clara entre o grau de hiperglicemia e a gravidade da DP. Os pacientes com DT1 e hiperglicemia são mais suscetíveis de desenvolver uma DP avançada, com severidade da inflamação gengival e da destruição periodontal. Um estudo nos pacientes com DT2 descontrolada, mostrou que estes têm onze vezes mais risco de perda óssea alveolar do que pacientes sem diabetes, num período de dois anos. Deste modo, um insuficiente controlo da glicemia pode ser associado com a uma perda de controlo e progressão da gengivite e da perda óssea. (Indurkar et al., 2016; Rohani, 2019)

A DP revela-se nos pacientes que apresentam uma forte suscetibilidade. Os possíveis mecanismos responsáveis pelo aumento dessa suscetibilidade são: uma resposta alterada do sistema imunitário com disfunção dos neutrófilos; uma microflora subgengival específica; o metabolismo alterado do colagénio; alterações na vascularização e no fluido crevicular. Nestes pacientes, uma baixa higiene oral, um baixo controlo metabólico e o tabaco são os fatores de risco que aumentem a suscetibilidade à DP. (Indurkar et al., 2016; Rohani, 2019)

A diabetes atua a diferentes níveis da DP (a microflora, a resposta imune, os recetores AGE, etc.) provocando um agravamento do estágio da DP. Por este motivo, foi estudado no presente trabalho, os efeitos da diabetes nesses diferentes níveis. (Indurkar et al., 2016)

Em situação de hiperglicemia, acontece a glicação, que é a ligação das proteínas com moléculas de glucose que formam produtos finais de glicação avançada (AGEs). Em geral, os AGEs formam-se no colagénio, aumentando a reticulação e a formação de macromoléculas de colagénio, que são as mais sensíveis à degradação enzimática. O colagénio modificado pelos AGEs acumula-se nas paredes arteriais, diminuindo a elasticidade das paredes e a acumulação de proteínas e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), o que provoca complicações da diabetes de tipo macrovascular. Também o colagénio modificado se acumula na parede basal das células

endoteliais, o que altera o transporte homeostático através da sua membrana e provoca complicações da diabetes. (Holmstrup et al., 2017; Indurkar et al., 2016)

As células endoteliais, neurónios, monócitos, macrófagos e células do periodonto apresentam na sua superfície recetores para AGEs (RAGEs) da família dos anticorpos. Nos tecidos gengivais do diabético, o recetor RAGE está presente em maior número e há um aumento de 50% dos ARNm do RAGE. A ligação dos AGEs nos recetores RAGEs aumenta o stress oxidativo celular e ativa o fator de transcrição nuclear NF-kB nas células do ligamento periodontal, nos osteoblastos e nos osteócitos, provocando o aumento da produção de citocina pró-inflamatória, como a IL 1 β e o TNF- α , responsáveis pela degradação tecidual com o aumento da reabsorção óssea e a diminuição da formação de novo osso. A hiperglicemia provoca um aumento da expressão dos AGEs e das interações AGE-RAGE e assim, da inflamação local.

Um estudo foi realizado em animais diabéticos e mostrou que o bloqueio dos RAGEs diminuiu o nível de TNF α , da IL 6, do acúmulo dos AGEs nos tecidos periodontais e da perda óssea alveolar em resposta a *P. gingivalis*. Desta maneira, a formação dos AGEs seria o principal fator de desenvolvimento da DP. (Holmstrup et al., 2017; Indurkar et al., 2016)

Na diabetes, a hiperglicemia atua em diferentes níveis influenciando o interferon na formação não enzimática de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que ativam fator nuclear-kappa B (NF-kB), levando à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e à expressão de RANKL e de TNF α , ao mesmo tempo que leva à perda de antioxidantes que aumentam os níveis de inflamação. (Huang et al., 2020; Indurkar et al., 2016)

Estudos mostram que nos pacientes diabéticos e obesos, o soro tem uma concentração em TNF α aumentado. O aumento de TNF α exacerba a DP, o que estimula os fibroblastos a sintetizar enzimas degradantes da matriz e estimula os osteoclastos a ativar a reabsorção óssea. O TNF α produzido pelos tecidos adiposos não afeta apenas a sensibilidade à insulina em pacientes obesos, mas também influencia a inflamação periodontal. A inflamação exacerbada, aumenta ainda mais a regulação da concentração de TNF α circulante, ao estimular os monócitos que podem ter efeitos aditivos na resistência à insulina. Tal facto, influencia diretamente órgãos-alvo como o fígado, a musculatura e os adipócitos, que aumentam diretamente a libertação de outras moléculas de resistência à insulina. (Gharat, 2011)

Assim, o TNF α é uma molécula importante responsável pela relação bidirecional, como é proposto no estudo de Genco, Grossi, Ho, Nishimura, & Murayama, em 2005.

A família da IL17A contem seis membros (da IL-17A até à IL-17F) que são produzidos pelas células CD4⁺ T helpers (Th17) e células natural killer T (NKT). A presença da IL17 é importante na mucosa oral porque ativa mecanismos de defesa imune nos queratinócitos através da estimulação dos neutrófilos e dos péptidos antimicrobianos, a fim de lutar contra as bactérias patogénicas. Também a IL17 é responsável pela inflamação que vai conduzir na destruição tecidual. A IL17, por meio de interação com IL17RA, aumenta as citocinas pró-osteoclastogénicas como o TNF α e o RANKL, o que promove a osteoclastogénese. (Huang et al., 2020)

Assim, a IL17 inibe a formação óssea e promove a perda óssea. (Huang et al., 2020; Shukla, Mansoori, & Singh, 2018)

Também a IL17A desregula os genes envolvidos na via Wnt, Axin2 e Bmp4, inibindo a diferenciação osteoblástica. De maneira contrária, a IL-17 age de forma sinérgica com o BMP-2 para melhorar a formação de novo osso. Assim, a IL tem duas ações antagonistas. (Croes et al., 2018; Huang et al., 2020)

O aumento da inflamação gengival é observado em indivíduos com DT1 e com DT2. Na DP, o nível da IL17 é maior do que no tecido periodontal saudável. Os níveis de linfócitos Th17 e da IL17 são correlacionados com a severidade da doença e com os parâmetros clínicos de destruição. Embora que as relações de causa e efeito entre a IL-17 e a DP estejam estudadas, a interpretação dos resultados é complexa, já que a IL-17 tem papéis importantes tanto de proteção quanto na destruição do tecido periodontal. (Huang et al., 2020)

Também foi comparada a flora oral entre ratos com normoglicemia e ratos portadores de diabetes, onde se concluiu que o MO dos ratos diabéticos era mais patogénico do que o dos ratos normoglicémicos, o que levava a uma maior perda óssea. (com maior indução de RANKL e de IL-17)

Quando verificado que altos níveis de IL-17 induziam a uma mudança na composição bacteriana, concluiu-se que a IL-17 provocada pela inflamação, alterava a composição bacteriana na cavidade oral e a tornava mais patogénica. (Huang et al., 2020)

A resposta do hospedeiro, desencadeia a ativação da inflamação NF-kB nas células do ligamento periodontal, osteoblastos e osteócitos. Isto afeta a expressão do

RANKL e a formação óssea acoplada, ambas exacerbadas pela presença de diabetes. Além de afetar as células que estão próximas ao osso, a resposta inflamatória às bactérias também modifica o MO para torná-lo mais patogénico. (Huang et al., 2020)

De acordo com os estudos do modelo de DP, a administração de anticorpos a curto prazo para a IL-17A inibiu a perda óssea periodontal, sugerindo que, nesse modelo, altos níveis de IL-17A, *per si*, contribuíram para o dano periodontal. A deleção genética a longo prazo da IL-17A, também reduz a perda óssea, segundo um modelo de DP espontânea associada a rato de laboratório de idade avançada. A ausência de recetor IL-17 aumenta a suscetibilidade à inflamação induzida por bactérias e à perda óssea periodontal, pelo que a sinalização do recetor de IL-17 é necessária para proteger contra bactérias nos tecidos periodontais.

Contudo, a sinalização excessiva de IL-17 resulta em inflamação, que leva ao aumento da produção de RANKL pela linhagem de osteoblastos e fibroblastos dos ligamentos periodontais e a perda óssea periodontal.

A diabetes reduz o número de células de revestimento ósseo, osteoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal que podem limitar o acoplamento ósseo. (Huang et al., 2020)

A diabetes aumenta a perda óssea periodontal quer em animais, quer em humanos. Há um risco seis a sete vezes maior de fratura óssea em DT1 e um risco de uma vez e meia maior em DT2.

A DT1 está associada à redução da densidade óssea enquanto a DT2 está associada à redução da resistência mecânica e à diminuição da qualidade óssea, onde, porém, não há perda da densidade óssea. A perda óssea que se verifica ao nível do esqueleto, também se vai verificar na perda óssea periodontal. (Huang et al., 2020)

A DT1 e a DT2 têm etiologias diferentes, mas partilham muitas das mesmas complicações, enquanto que o seu impacto no osso é diferente. Estudos em animais e em humanos confirmam que as duas formas de diabetes aumentam a inflamação no tecido periodontal, aumentam a expressão do RANKL e prejudicam a formação do novo osso devido ao desafio causado pela presença de bactérias. (Huang et al., 2020)

A figura 8 resume adequadamente os efeitos da diabetes sobre o periodonto e a DP. Nela vê-se a hiperglicemia que produz AGEs e ROS e que através dos RAGEs, aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez, alteram a flora oral, exageram a inflamação no periodonto e inibem a formação óssea. (Huang et al., 2020)

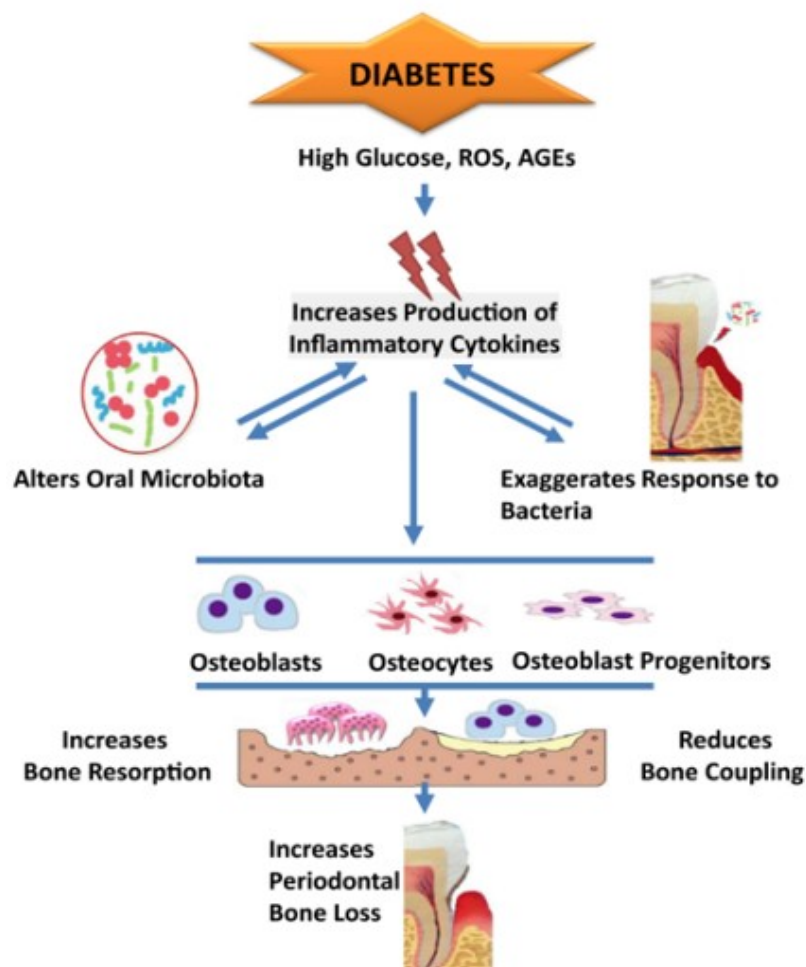


Figura 8: Os efeitos da diabetes. (Huang, Pei, & Graves, 2020)

A figura 9 lista as várias influências e efeitos da diabetes nos processos periodontais e na DP. A hiperglicemia devida à diabetes descontrolada prejudica a resposta imunológica, a microflora subgengival, a função dos osteoblastos e dos fibroblastos, e favorece a formação de AGEs, que aumentam a inflamação, promovem a destruição óssea e agravam a DP.

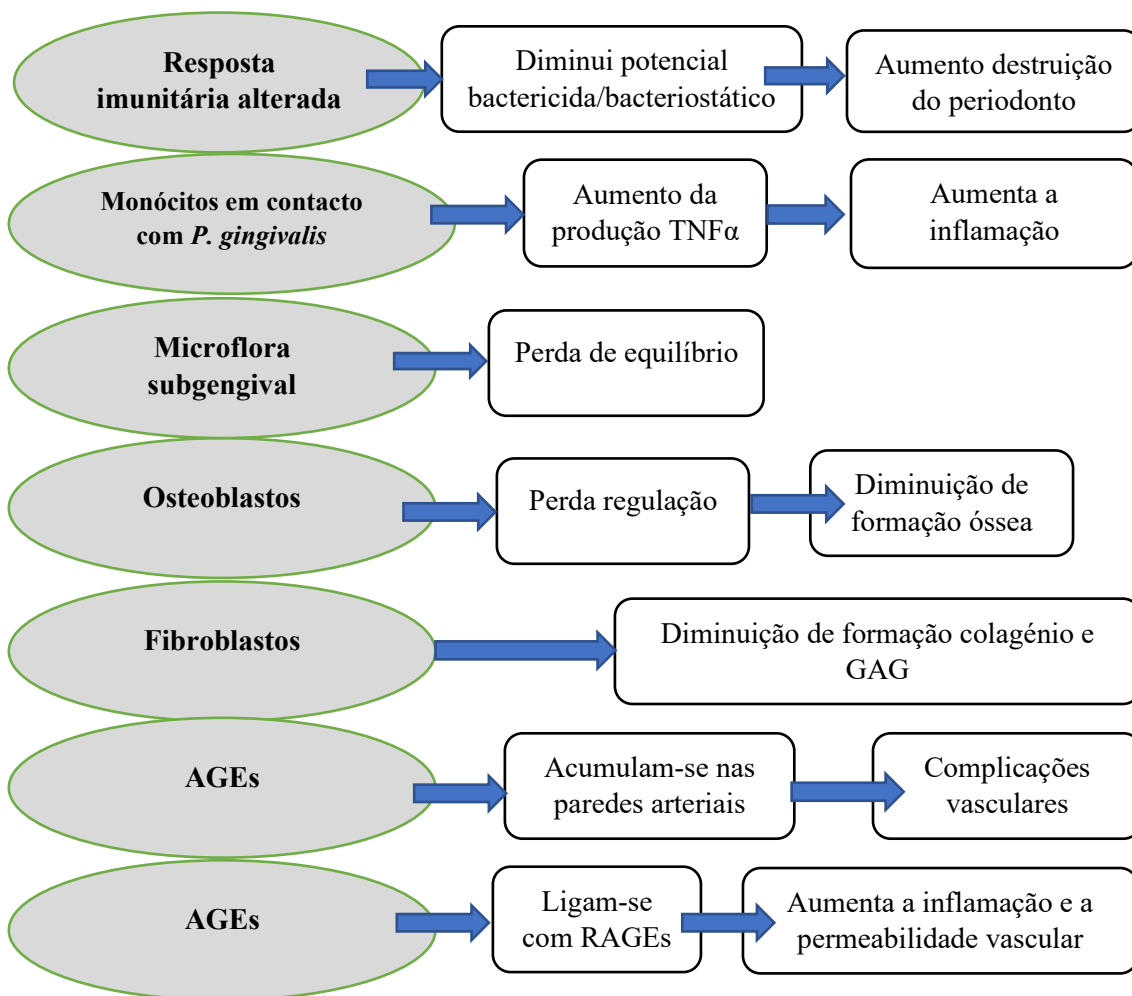


Figura 9: Ações da hiperglicemia prolongada da diabetes sobre a DP.

Em 2020, Antunes publicou um artigo que atualiza os conhecimentos científicos sobre a relação bidirecional entre a diabetes e a DP. Como esta relação é confirmada, a prevenção quaternária é de primordial importância e é conseguida informando os doentes sobre a importância de controlar os níveis de açúcar no sangue, ter uma boa qualidade de vida e uma higiene oral adequada. Para além, evitar a má utilização de antibióticos, tão frequente e disseminada na nossa Sociedade, que leva a alterações graves no MI e consequências em muitas doenças crônicas, como a diabetes ou a DP.

Influências da doença periodontal sobre as doenças sistêmicas

Sabemos que as doenças sistêmicas influenciam a DP através de vias semelhantes na inflamação, mas em níveis diferentes, como descrito supra. Quando existe DP, a comunidade microbiana disbiótica é responsável pela inflamação local crônica e o tecido periodontal permanece num meio inflamatório que pode ter impacto para além da saúde oral, principalmente em indivíduos suscetíveis. Por exemplo, a exposição crônica aos componentes bacterianos e inflamatórios da DP pode promover o desenvolvimento da doença inflamatória intestinal crônica (DICI). (Lamont et al., 2015)

Desta forma, vamos ver como a DP pode influenciar as doenças sistêmicas e por que meios se manifesta.

1. Processo de invasão das bactérias periodontais

As bactérias, os produtos bacterianos e as moléculas inflamatórias que estão presentes na cavidade oral, podem invadir todo o corpo de duas maneiras: pela circulação sanguínea e/ou pelo trato digestivo. (Bourgeois et al., 2019; Folwaczny et al., 2019)

Anatomicamente, as bolsas periodontais estão próximas da corrente sanguínea pelo que se torna muito fácil para as bactérias, os produtos bacterianos e os mediadores da inflamação, invadirem o epitélio e se difundirem em todas as partes do corpo humano. Na DP, a ulceração é a principal porta de entrada permitindo a bacteremia. As endotoxinas são lipopolissacarídeos da membrana externa das células bacterianas gram-negativas responsáveis por numerosas patologias e é através da circulação sanguínea que as exotoxinas e endotoxinas podem exercer a sua toxicidade à distância. Também as moléculas pró-inflamatórias presentes nas bolsas periodontais como a interleucina (IL1 β , IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), vão desencadear resposta em outros tecidos como o fígado através da circulação sanguínea. (Bourgeois et al., 2019)

Na via digestiva, as bactérias orais, os produtos bacterianos e as moléculas inflamatórias presentes na cavidade oral, vão ser deglutidos, passar no esófago e atingir o estômago. No estômago o pH está muito ácido e somente as bactérias resistentes ao pH ácido podem sobreviver e multiplicar-se no trato gastrointestinal. Nos pacientes com DP, a composição da flora oral e do intestino grosso têm 45% de semelhança. Estudos anteriores demonstraram que a modificação do MO, devido à doença oral, está ligada à disbiose do MI. A semelhança explica-se pelo facto que as atividades diárias como por

exemplo a deglutição, promovem o transporte de bactérias orais para o trato gastrointestinal. (Bourgeois et al., 2019)

2. Influências da doença periodontal sobre o microbioma intestinal

Com o intuito de avaliar a relação entre a DP e a saúde geral, um estudo transversal publicado em 2020, foi realizado com mulheres grávidas com pré-eclampsia com e sem DP, no Narayana Medical College and Hospital, Nellore, Andhra Pradesh, Índia. As mulheres foram analisadas durante a gravidez e após o parto e foram divididas em dois grupos. O grupo 1 correspondeu às mulheres grávidas com pré-eclampsia e com DP e o grupo 2 às mulheres grávidas com pré-eclampsia sem DP. Os resultados mostraram níveis mais elevados de bactérias e vírus em amostras subgingivais e placentárias em mulheres com pré-eclampsia e com DP, em comparação com as de mulheres com pré-eclampsia sem DP. Tal facto, mostra que a DP é um fator de risco para a pré-eclampsia.

Os resultados confirmaram que a flora periodontal não só está localizada nos tecidos periodontais, como também pode entrar na cavidade uterina, podendo desencadear a sua resposta patológica na mãe e no feto em desenvolvimento. (Tanneeru, Mahendra, & Shaik, 2020)

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência. Esta manifesta propriedades patológicas como a deposição de amiloide extracelular β ($A\beta$) em células nervosas e induz uma diminuição das sinapses cerebrais. Também é aceite pela comunidade científica que a inflamação crónica e a infeção microbiana no cérebro podem estar envolvidas na patogénese da DA. Recentemente, as atenções têm sido concentradas na relação entre a bactéria periopatógena *P. gingivalis* e DA porque a *P. gingivalis* e as suas toxinas foram detetadas em tecidos cerebrais de autópsia de pacientes com DA.

Além disso, experiências em ratos laboratoriais mostraram que as condições patológicas da DA são formadas e/ou exacerbadas em ratos infetados com *P. gingivalis*. Os compostos que atuam nas toxinas de *P. gingivalis*, melhoram a patogénese da DA desencadeada pela infeção por *P. gingivalis*. Estas descobertas indicam que o estado patológico da DA pode ser regulado através do controlo das bactérias na cavidade oral e das bactérias no corpo. Junto da população envelhecida, que é mais sensível à doença mental, é fundamental a prevenção realizada pelo Médico Dentista que, por se focar nos cuidados orais e periodontais, ajuda a impedir o aparecimento da Doença de Alzheimer. (Matsushita, Yamada-furukawa, Kurosawa, & Shikama, 2020)

Em 2020, Kim, Jeong, & Lee, tiveram como objetivo determinar se a presença da DP aumenta o risco de cancro da próstata em pacientes em idade avançada, utilizando para esse efeito os dados de 121 240 indivíduos sul-coreanos com mais de 60 anos de idade, numa coorte de grande extensão.

Os resultados sugerem que a DP está significativa e positivamente associada ao cancro da próstata. Contudo mais estudos de controlo são necessários para reforçar esta evidência de associação entre as doenças e explicar os mecanismos biológicos subjacentes.

Da mesma maneira que a DP provoca complicações médicas, também influencia o MI. Temos como exemplo, o *Bifidobacterium dentium*, que está presente no MO e que foi detectado no MI de um grupo de crianças.

Recentes estudos apontam que alguns conjuntos de bactérias orais podem colonizar o trato intestinal e ter uma influência na composição e na função do MI em crianças e adultos. (Avershina et al., 2013)

A saliva transporta uma grande quantidade de bactérias orais. Os microrganismos orais e da orofaringe, viajam com a saliva engolida, com os nutrientes e as bebidas até o trato gastrointestinal. Estudos no Homem e em animais mostram que “bactérias-chave” da DP se deslocam para o intestino e conseguem alterar o MI, enquanto realizam uma atividade patogénica que altera a defesa imunológica local.

A frequência de entrada das bactérias orais no trato gastrointestinal é cerca de 1 012 bactérias por dia. Por cada 1L a 1,5L de saliva, é engolido aproximadamente 109 bactérias/ml. (Lourenço, Spencer, Alm, & Colombo, 2018; Olsen & Yamazaki, 2019)

A *P. gingivalis*, responsável pela disbiose subgingival e a alteração da defesa imunológica na cavidade oral, pode também alterar o MI, que por sua vez, causa doenças em outras partes do corpo. Esta bactéria é frequentemente associada à disbiose no MI.

Os pacientes com DP podem ingerir 10^8 - 10^{10} de *P. gingivalis* por dia. A *P. gingivalis* é resistente ao pH ácido do estômago e migra para o cólon onde se multiplica e altera o equilíbrio dos ecossistemas. (Lourenço et al., 2018; Olsen & Yamazaki, 2019)

Estudos recentes, demonstraram uma correlação entre o aumento da mortalidade por cancro orodigestivo (colorretal em particular) e a DP. Este aumento pode ser atribuído

à bactéria periodontal patogénica *P. gingivalis*, que é considerada um biomarcador do risco de mortalidade por cancro orodigestivo. (Buxeraud, 2017)

Arimatsu et al. (2014) e de Nakajima et al. (2015) avaliaram o impacto direto do *P. gingivalis* sobre o MI através de uma bactéria administrada em altas doses em ratos de laboratório durante 5 semanas. Foi observado o aumento da inflamação local e sistémica, com o aumento dos níveis de endotoxina, com o aumento de níveis de glicose no sangue, com resistência à insulina plasmática, com a redução da expressão do RNAm da proteína de junção apertada ZO-1 no intestino delgado e com uma diminuição na função da barreira intestinal. A bactéria *P. gingivalis* não foi identificada no sangue dos ratos, mas outros DNA bacterianos e endotoxinas foram detetados. No MI, a proporção desta bactéria estava muito baixa o que revelou que a bactéria pode alterar o MI não pelo crescimento excessivo no intestino, mas pela indução indireta de endotoxemia. As endotoxinas que estão presentes fora do trato gastrointestinal, levam a uma inflamação que parece crucial no desenvolvimento de vastos distúrbios metabólicos.

Em outro estudo com ratos de laboratório, uma única administração de *P. gingivalis* alterou significativamente a MI, ligando a DP à doença sistémica.

Tal provou que a bactéria tem a capacidade de alterar a composição do MI, por estar associada a uma perturbação da função de barreira do epitélio, que promove o aumento da permeabilidade intestinal favorável ao estabelecimento de endotoxemia bacteriana. (Lourenço, Spencer, Alm, & Colombo, 2018; Olsen & Yamazaki, 2019)

Para sustentar esta ideia, foi necessário comparar o perfil de composição do MI dos pacientes com DP ao perfil de composição do MI em pacientes saudáveis. Foram encontradas referências sobre uma menor diversidade intestinal microbiana nos pacientes com DP, caracterizada por um aumento do rácio Firmicutes/Bacteroidetes, assim como um enriquecimento da Euryarchaeota, Verrucomicrobia e Proteobactérias, presentes também nas mudanças microbianas observadas em algumas doenças inflamatórias sistémicas. (Lourenço, Spencer, Alm, & Colombo, 2018)

Também, foram realizadas comparações entre o biofilme subgengival e o MI em pacientes com DP e síndrome metabólica, e o biofilme subgengival e o MI em indivíduos saudáveis. As bactérias *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* apareceram em altas concentrações no microbioma subgengival enquanto o MI foi dominado por Enterobacteriaceae e Eubacteriaceae. Deste modo, houve sinais de disbiose

intestinal, relacionados em sua maioria, a uma diminuição das espécies protetoras nos pacientes com disbiose oral. (Olsen & Yamazaki, 2019)

As bactérias orais que se propagam através do corpo têm sido associadas a uma série de doenças sistêmicas. O trato gastrointestinal não é exceção. Foi demonstrada uma relação clara entre o MO e MI e a doença inflamatória, como a artrite reumatóide. A figura 10 resume de forma figurativa as doenças relacionadas com DP que são também associadas com disbiose intestinal. (Olsen & Yamazaki, 2019)

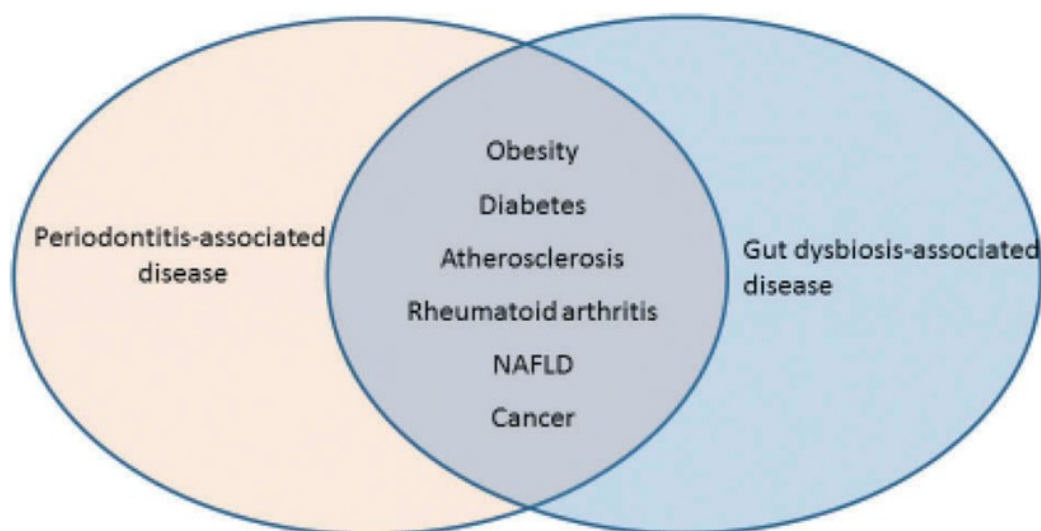


Figura 10: Doenças associadas com a DP e com a disbiose intestinal. (Olsen & Yamazaki, 2019)

Foram propostas hipóteses explicativas de como a DP pode promover a perda do equilíbrio do MI e favorecer o desenvolvimento de DICIs. As bactérias-chave periopatogênicas podem alterar direta ou indiretamente a fisiologia intestinal, o que altera o MI e desencadeia a inflamação intestinal devido à inflamação periodontal crônica, que vai permitir a circulação periférica de bactérias periodontais-chave e a circulação das substâncias inflamatórias. (Djebali, 2018)

A figura 11 ilustra como a DP influencia as doenças sistêmicas como a aterosclerose, a obesidade, a diabetes, etc., por via de dois mecanismos: primeiro, pela via direta, onde as endotoxinas bacterianas e os mediadores inflamatórios são libertados pelas bactérias presentes nas bolsas periodontais através do sangue, o que interfere com as doenças sistêmicas; segundo, pela via indireta, onde a disbiose intestinal mediada por bactérias orais disbióticas, leva a alteração da função da barreira intestinal, da endotoxemia e da modulação do perfil imunológico intestinal, o que afeta as doenças sistêmicas. (Olsen & Yamazaki, 2019)

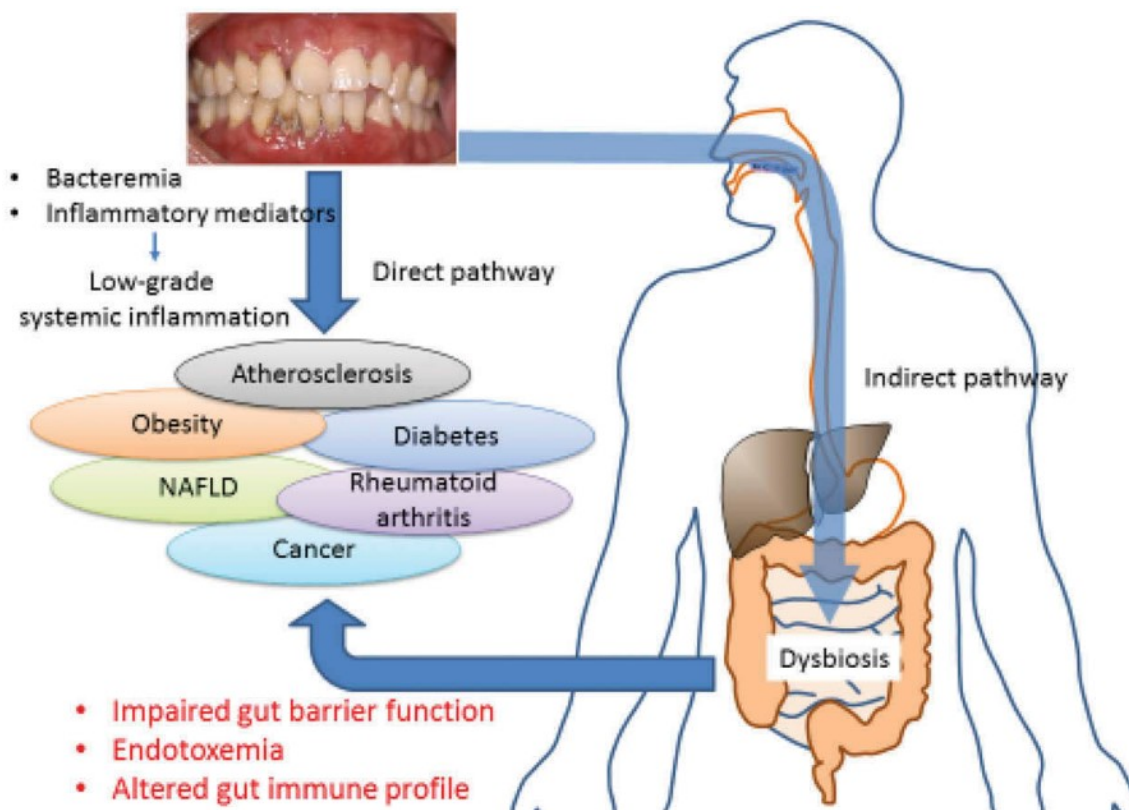


Figura 11: Possível mecanismo para a ligação entre DP e doenças sistêmicas. (Olsen & Yamazaki, 2019)

Deste modo, os pacientes com DP que apresentam uma disbiose intestinal são mais suscetíveis de desenvolver doenças sistêmicas. A relação entre DP e disbiose intestinal implica que, num futuro próximo se reveja uma abordagem coordenada entre o tratamento da DP e da doença gastrointestinal.

Assim, na nossa prática clínica, temos de ter atenção redobrada com os pacientes com DP ou com disbiose intestinal ou, ainda, com doenças sistêmicas, para poder antecipar e diminuir as relações entre elas. (Olsen & Yamazaki, 2019)

3. Influências sobre as doenças cardiovasculares

Em 1998, Mendez et al. estudaram a associação entre DP e DAPO com 1110 indivíduos por um período de 30 anos. O estudo observou que, de maneira significativa, a incidência do aparecimento da DAPO nos pacientes que apresentavam uma DP severa, era maior do que nos pacientes com DP leve ou sem DP.

A avaliação prospetiva de Hung et al. em 2003, foi realizada em 45136 indivíduos de sexo masculino sem DCVs. Durante os 12 anos de seguimento dos indivíduos, apareceram 342 casos de DAPO e foi constatado que a incidência de perda dos dentes devida à DP ficou associada de maneira significativa ao risco elevado de DAPO.

Muñoz-Torres, Mukamal, Pai, Willett, & Joshipura (2017) estudaram mais de 700 000 mulheres durante 16 anos e concluíram que existia uma associação significativa entre a perda dentária e o risco de DAPO.

Kaschwich et al. (2019) mostraram também que a DP está associada às DCVs, especialmente às DAPO, pelo que se pode assumir que a DP é um fator de risco para as DCVs. A DAPO na sua forma mais avançada com sintomas de isquemia de membros críticos, representa um grave problema de saúde.

É importante referir que em uma meta-análise realizada pelo Yang et al. (2018) foi demonstrado que os pacientes com DAPO apresentavam um risco mais elevado de desenvolver DP por comparação com indivíduos não portadores de DAPO.

Além disso, estes autores observaram que os pacientes com DAPO têm mais dentes em falta do que os não são portadores de DAPO. É importante notar que esta constatação está em linha de pensamento com os relatos anteriores concentrados na referida inter-relação. Por exemplo, Chen et al. em 2008 avaliaram pacientes com DAPO submetidos a cirurgia de bypass e relataram que a maioria desses pacientes apresentava infecção bacteriana periodontal (*P. gingivalis*), em sítio anastomótico de derivações distais. Os autores constatam ainda que, indiferentemente da idade, do género e da condição de tabagismo, a DP aumentou até cinco vezes o risco de desenvolvimento de DAPO.

Além disso, Ahn et al. em 2016 relataram que pacientes com DP tiveram cerca de duas vezes mais risco de desenvolvimento de DAPO. De acordo com esta observação, também Çalapkörür et al. (2017) demonstraram que a DP aumentou a probabilidade de desenvolvimento de DAPO.

Existe, portanto, uma relação entre DP, aterosclerose carotídea e doenças vasculares que incluem o infarto do miocárdio e o AVC. A DP multiplica por duas vezes o risco de formação de ateroma.

Numa meta-análise realizada com oito estudos prospetivos e um estudo retrospectivo, verificou-se que a DP é suscetível de provocar um aumento de 19% do risco de DCVs e que esse o risco atinge 44% dos indivíduos com 65 anos ou mais. Do mesmo modo, uma meta-análise com 29 casos (22 estudos de caso-controlo e transversais e sete estudos de coorte) relatou um rácio de probabilidade agregado de 2.35 e um risco relativo agregado de 1.34, o que sugere que os indivíduos com DP têm probabilidade de desenvolver doenças cardíacas maior do que os indivíduos sem DP.

A associação da DP com AVC e DAPO é ainda mais forte do que a doença coronária. Parece que a inflamação e ulceração do periodonto deixa as bactérias e os mediadores da inflamação passar pela circulação sanguínea, constituindo a bacteriemia. (Buxeraud, 2017; Nazir, 2017)

Com o intuito de avaliar a relação entre DP e DCVs, foram analisados trombos coronários de pacientes durante o tratamento do infarto do miocárdio. Os trombos revelaram a presença das bactérias: 19.7 % de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; 3.4 % de *Porphyromonas gingivalis*; e 2.3 % de *Treponema denticola*. Estas bactérias estão presentes na cavidade oral e são responsáveis pela DP.

Um estudo baseado na análise da parede aórtica de pacientes com aneurisma, revelou a presença da bactéria periodontal patogénica *P. gingivalis*. A *P. gingivalis* ativa os neutrófilos que libertam elastano que degrada a parede vascular. (Buxeraud, 2017; Liccardo et al., 2019)

Enquanto, foram pesquisadas três bactérias periodontais patogénicas em amostras subgingivais, vasculares e sanguíneas utilizando a técnica de PCR. Os resultados foram positivos com uma alta concentração nas amostras subgingivais (>70%) e positivos nas amostras sanguíneas (11.4%) e nas amostras vasculares (7%). Não foram observadas diferenças entre pacientes com e sem DP, pelo que, este estudo, não pôde concluir sobre a diferença da influência das bactérias. (Aarabi, Heydecke, & Seedorf, 2018; Kaschwich et al., 2019)

A relação entre DP e endocardite bacteriana (EB) nos pacientes que apresentam cardiopatia valvular já é conhecida há muito tempo e foi estabelecido como prevenção a profilaxia antibiótica. Um ato invasivo como a extração dentária ou um ato espontâneo como a escovagem dos dentes, permite a entrada das bactérias na corrente sanguínea e pode chegar ao coração, infetando-o.

A metade das EB é devido ao *Streptococcus Sanguis*, que é uma bactéria do biofilme oral. O tratamento periodontal e uma boa higiene oral, permitem a diminuição da concentração de citocinas inflamatórias e da CRP, o que diminui a inflamação. Mas nos pacientes com alto risco de EB, o tratamento periodontal e a boa higiene oral não são suficientes, pelo que necessitam da profilaxia antibiótica em todos atos dentários invasivos. (Buxeraud, 2017; Liccardo et al., 2019)

Os patógenos periodontais podem invadir vários órgãos (como o cérebro), tecidos, os sistemas cardiovascular e intestinal. Uma análise do fluido pericárdico de pacientes com pericardite revelou que 40% destes pacientes apresentaram patógenos periodontais no fluido pericárdico.

Uma outra análise foi realizada em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e com uma alta taxa de cáries, gengivite e DP. Os microrganismos encontrados nas válvulas mecânicas foram o *S. mutans* (89.3%), a *P. intermedia* (19.1%), a *P. gingivalis* (4.2%) e o *T. denticola* (2.1%). (Liccardo et al., 2019; Ziebolz et al., 2018)

Ziebolz et al. (2018) demonstraram a presença do DNA das bactérias orais nos tecidos atrial e ventricular nos pacientes que foram submetidos a cirurgia da válvula aórtica. Vários estudos demonstraram a presença do DNA de bactérias orais nas placas ateroscleróticas e nos trombos. Estas bactérias Gram-negativa libertam LPS que participam na inflamação local. Nos estudos realizados em animais, os LPS mostraram que têm a capacidade de causar disfunção dos miócitos cardíacos. Estudos *in vitro* revelaram que a *P. gingivalis* é associada a um aumento da hipertrofia pela apoptose dos cardiomiócitos. Neste contexto de inflamação, a alta expressão de citocinas TNF- α , IL-1, e IL-6 provocam a hipertrofia e anomalia do turnover do tecido.

As bactérias periodontais patogênicas têm um impacto negativo no tecido cardíaco porque modificam a sua composição e provocam a disfunção das suas células.

Akamatsu et al. em 2011 demonstraram que, em ratos de laboratório, os patogênicos periodontais induziam a miocardite e/ou enfarte do miocárdio. Contudo, uma vez que tanto o enfarte do miocárdio como a DP são de natureza multifatorial, foram levantadas algumas questões relativas à legitimidade das provas que sustentam uma tal associação.

Em estudos pré-clínicos, Sekinishi et al. em 2012 demonstraram que, em ratos de laboratório submetidos a constrição aórtica, a injeção de *A.actinomycetemcomitans* induzia a uma deterioração significativa da função cardíaca, por comparação com os ratos do grupo de controlo. Este efeito foi acompanhado por um aumento da fibrose e hipertrofia cardíacas e por um aumento da aterosclerose.

A infecção devido a esta bactéria resultou num aumento significativo da expressão da MMP-2 no tecido intersticial, sendo que é um fator envolvido tanto na remodelação fisiológica do tecido como na degradação da matriz extracelular patológica, o que acontece na patogénese da DP. Dados recentes demonstraram que a *P. gingivalis* que

coloniza as placas ateroscleróticas, induz a uma agregação plaquetária e a uma expressão de várias moléculas de adesão celular. (Liccardo et al., 2019)

O conselho científico está de acordo com a ideia que o desenvolvimento e o aparecimento da DAPO estão ligados à inflamação crónica subclínica. Foi demonstrado que a génese da inflamação é multifatorial e que muitos processos inflamatórios locais podem propagar-se de maneira sistémica e desencadear a inflamação nas paredes dos vasos sanguíneos.

As inflamações orais como a DP e as cáries, são um foco inflamatório que causam a degradação das estruturas em volta dos dentes e são também capazes de provocar DAPO, em conjunto com outros fatores de risco. (Taleb, 2016)

A DP foi associada com as doenças vasculares ateroscleróticas. Uma revisão sistémica, através de seis estudos, analisou como a DP induz e piora as DCVs depois de as bactérias patogénicas entrarem na circulação sanguínea e invadirem as lesões de aterosclerose danificando as paredes arteriais. Na DP, a alta inflamação facilita a penetração das bactérias na circulação sanguínea. A bacteremia transitória, pode ser observada após a escovagem dentária nos pacientes com DP. Através da circulação sanguínea, as bactérias atingem as lesões de aterosclerose e promovem o seu desenvolvimento. (Aarabi et al., 2018; Kaschwich et al., 2019)

Para melhor compreender os três mecanismos de associação entre DP e DCVs, estes encontram-se ilustrados na figura 12. O desenho representa as vias hipótises de infeção. A inflamação que participa na formação de ateroma é também responsável pelo desenvolvimento da DAPO. Profundos avanços tecnológicos em áreas como a genómica, proteómica e metabolómica têm conduzido à identificação de um vasto número de fatores libertados por agentes patogénicos orais (designado por “secretome”), alguns dos quais podem influenciar o sistema imunitário do hospedeiro e a patogénese da aterosclerose.

1- O número 1 mostra que as bactérias periodontais e as toxinas bacterianas que circulam na corrente sanguínea, atingem as lesões de ateroma e promovem o seu desenvolvimento.

2- O número 2 corresponde aos mediadores inflamatórios (como o soro amyloid A) e aos mediadores anti-inflamatórios (como IL-6, TNF α e CRP), que são libertados pelos monócitos e as células imunológicas presentes nos lugares afetados pela DP, o que aumenta a inflamação gengival. Estes mediadores entram na circulação sanguínea da

mesma maneira do que as bactérias e aumentam a inflamação nas lesões de aterosclerose, danificando as paredes arteriais.

3- O número 3 ilustra a resposta imunológica a GroEL (homóloga da proteína HSP60).

A autoimunidade à proteína de choque térmico 60 (HSP60) resultou da resposta imunológica do hospedeiro à bactéria HSP60 homóloga à GroEL produzido por *P. gingivalis*. A imunidade humoral e celular contra a HSP60 responsáveis pela proteção contra as infecções microbianas, são presença comum nos seres humanos saudáveis. (Aarabi et al., 2018; Kaschwich et al., 2019)

O efeito pró-aterogénico resulta de tóxicas bacterianas específicas que são produzidas por bactérias patogénicas orais. As bactérias Gram-negativas libertam lipopolisacaridos (LPS), que são endotoxinas com um importante efeito pro-inflamatório. *A. actinomycetemcomitans*, bactéria Gram-negativa, segrega 179 proteínas incluindo a leucotoxina A (LtxA) e uma proteína infecciosa de macrófagos. A proteína LtxA mata os leucócitos. A *P. gingivalis* segrega várias proteínas incluindo Arg-gingipain (*RGP*) e Lys-gingipain (*KGP*) com potencial de modificar a lipoproteína de baixa densidade em lipoproteína de alta densidade que participa na formação das placas de ateroma. (Aarabi et al., 2018; Kaschwich et al., 2019)

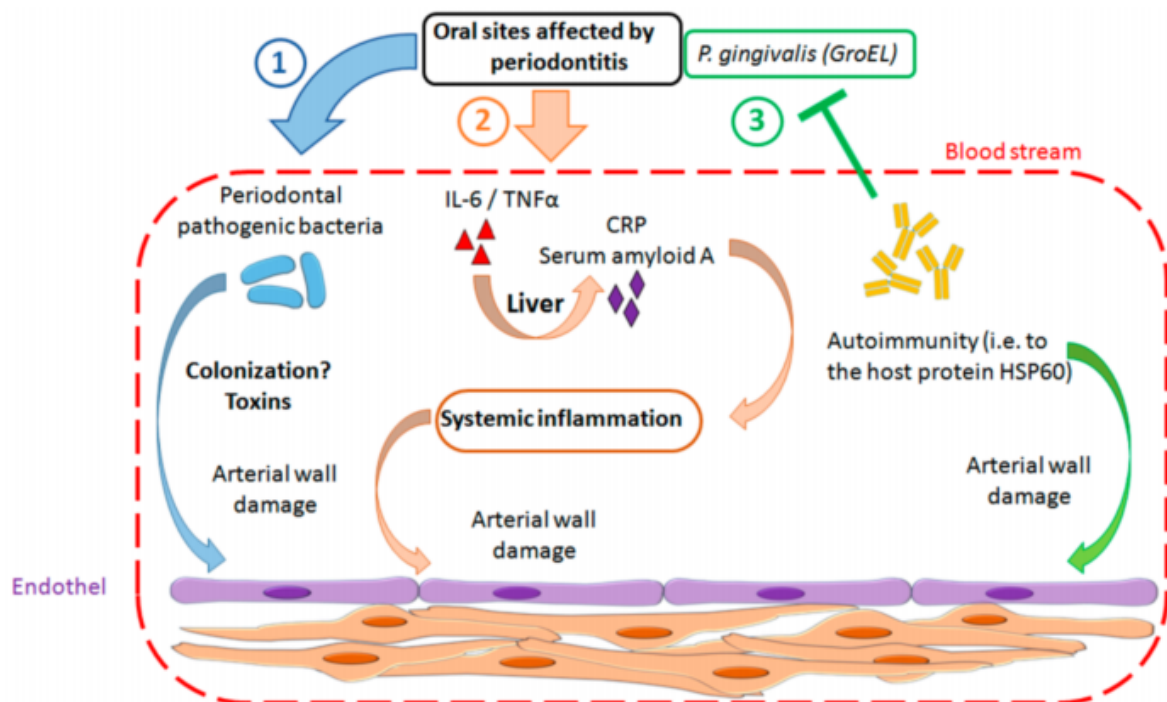


Figura 12: Mecanismos da associação entre DP e DCVs. (Kaschwich et al., 2019)

A figura 13 ilustra a formação de lesão de ateroma.

Na situação 1, num vaso saudável, em situação de stress hemodinâmico, onde as células endoteliais libertam em excesso HSP60 em curvas e pontos de ramificação, que são propensos a aterosclerose.

Na situação 2, representa a presença de fatores de riscos como a hipertensão arterial que leva a uma maior expressão superficial das moléculas de aderência e da HSP60 que atrai as células T e outras células pró-inflamatórias para se infiltrarem na túnica íntima. A ligação de anticorpos reativos cruzados com a HSP60 e com as células endoteliais, induz a uma resposta autoimune, que promove a disfunção endotelial e a migração de células mononucleares para a túnica íntima.

Na situação 3, quando os macrófagos e o músculo liso vascular se transformam em células de espuma produzindo citocinas pró-inflamatórias, observa-se as placas a começarem a desenvolver-se. Se a inflamação demora, a lesão transforma-se noutra mais complexa e um núcleo necrótico composto por células necróticas é formado pelos resíduos celulares e pelos cristais de colesterol que se acumulam, formando uma tampa fibrótica.

Na situação 4, verifica-se que as placas instáveis podem romper-se, o que leva à exposição do núcleo ao sangue, seguido da formação de trombos. (Aarabi et al., 2018; Kaschwich et al., 2019) (Figura 13 e Anexo 3)

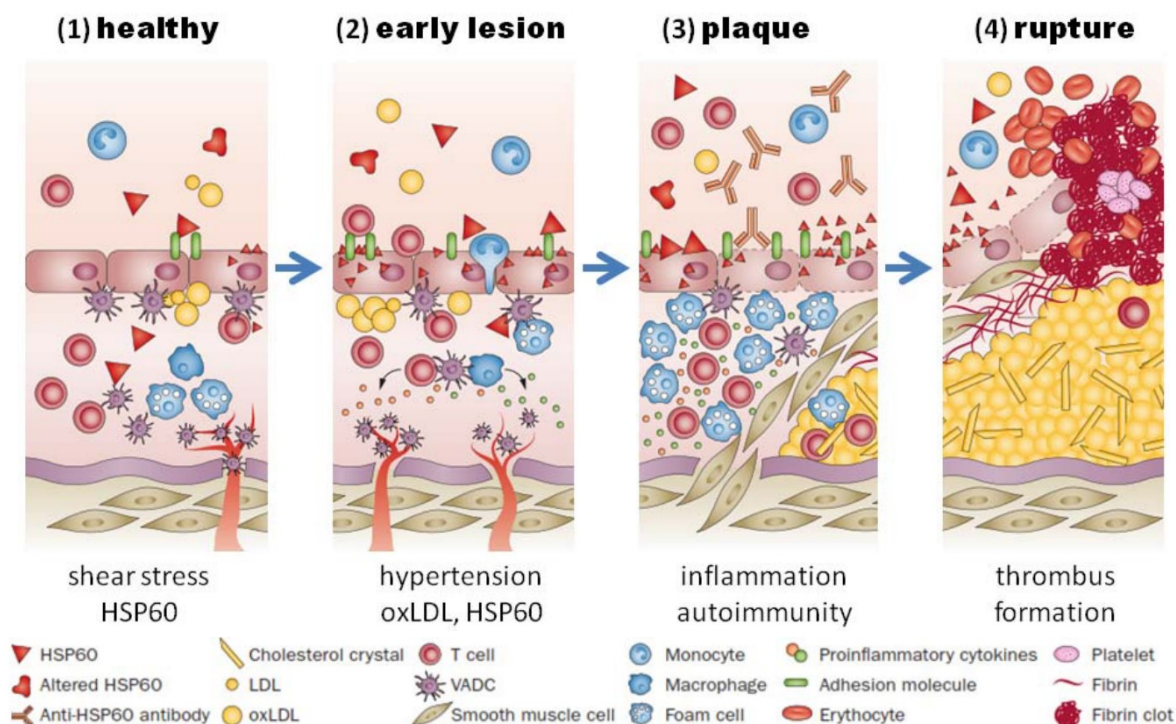


Figura 13: Como a HSP60 induz a aterosclerose (Aarabi et al., 2018)

Kaschwich et al. (2019) declararam que não pode confirmar estas afirmações por falta de provas científicas. Poucos estudos conseguiram isolar corretamente bactérias passíveis de criar placa de ateroma isto porque ainda não existe um método adequado de isolamento e cultivo de *P. gingivalis*, que possa ser colhido a partir de tecido aterosclerótico. Além disso, o tratamento a longo prazo com antibióticos roxitromicina e rifalazil não mostrou benefício nos pacientes com DAPO e não existem provas científicas que confirmem essas relações. Apenas podemos tratar os pacientes com DAPO com mais atenção e cuidado, tratar devidamente a DP e fazer o *follow up*.

Vários estudos analisaram os mecanismos da associação entre DP e DCVs. Higashi et al. (2008) demonstraram que, em sujeitos humanos infetados com DP e sem outras doenças associadas, a disfunção endotelial deve-se a uma redução acentuada da biodisponibilidade do monóxido de azoto (NO) e a uma inflamação sistémica.

De acordo com um relatório produzido pelo Moura et al. em 2017, haverá uma potencial correlação entre a concentração de NO salivar e a disfunção endotelial em pacientes com a DP.

Além disso, estudos em modelos experimentais de DP em ratos de laboratório, confirmaram que a redução dos níveis de NO estão correlacionados com o início da disfunção endotelial.

É de salientar que vários relatos sugerem também que as endotoxinas e os antigénios segregados por bactérias periodontais podem desempenhar um papel importante na patogénese da disfunção endotelial. Foi demonstrado que as bactérias periodontais são capazes de induzir diretamente o aumento da regulação de várias moléculas de adesão e quimiotraxia de origem endotelial, o que estimula a fixação de leucócitos na superfície das células endoteliais. Por exemplo, a *P. gingivalis* pode induzir um excesso de libertação da proteína-1 (MCP-1) que se pode ligar ao quimiotractor dos monócitos endotelial e que, através do sistema lipopolissacarídeo (LPS)-TLR2, pode mediar a adesão dos monócitos às células endoteliais. (Liccardo et al., 2019)

Para além destes efeitos, Ansai et al. em 2002 demonstraram que, nas células epiteliais gengivais, a *P. gingivalis* pode induzir a um aumento significativo da expressão e libertação da endotelina-1, que atua como um fator vasoconstritor. Os níveis elevados da molécula endotelina-1, por sua vez, estão associados ao aparecimento das DCVs.

Em conformidade com este conjunto de provas, foi demonstrado que o tratamento periodontal isolado ou a toma de um suplemento com antibióticos, é capaz de melhorar a

disfunção endotelial. A este respeito, uma meta-análise recente, demonstrou os efeitos benéficos da terapia periodontal sobre a função endotelial. (Liccardo et al., 2019)

Mais detalhadamente, durante a análise de Orlandi et al. (2014), estes observaram que a DP estava associada a uma maior espessura da túnica íntima-média carotídea, indicando a presença de aterosclerose e disfunção endotelial.

Em linha com estes relatos, Houcken et al. (2016), demonstraram também que a DP está associada a um aumento da rigidez arterial, constatado pelo aumento de velocidade da onda de pulso, apresentando assim maior risco aterosclerótico. No relatório de 2013 de Vidal, Cordovil, Figueredo, & Fischer está descrito que a terapia periodontal foi capaz de atenuar a rigidez arterial e reduzir os marcadores inflamatórios circulantes.

A DP e a DAPO compartilham a mesma característica: a presença de inflamação. Çalapkorur et al. (2017) realizaram um estudo com objetivo de investigar a relação entre PD e a DAPO, avaliando os níveis de citocinas inflamatórias (pentraxin 3 e interleucina 1 β) e o nível de CRP no fluido crevicular (que reflete a inflamação dos tecidos periodontais) e no s \acute rum. Não foram observadas diferenças entre o grupo com DP e os pacientes sem DP. A falta de informação sobre o uso de anti-inflamatórios pelos pacientes foi uma grande limitação no estudo, isto porque o medicamento pode ocultar a inflamação da DP. São necessários mais estudos prospetivos para chegar a uma conclusão.

Contudo, sabe-se que a associação entre o alto nível de CRP e a severidade da DAPO, atinge tanto os vasos coronários como os vasos cerebrais da circulação periférica. Pacientes com DAPO têm uma taxa de CRP maior. A inflamação das infeções crónicas como da DP, por exemplo, leva ao aumento da CRP e a uma associação entre os níveis de CRP e a doença aterosclerótica. A CRP é uma proteína que reflete a inflamação. A concentração de IL-1 β é maior nos pacientes com DP do que em pacientes sem DP. A IL-1 β é uma citocina que tem um papel na sequência da inflamação, no desenvolvimento da DP, uma vez que afeta as células responsáveis da formação das placas de atheroma.

Assim, a associação entre DP e o aumento do risco de DAPO, está relacionado com aumento da concentração das citocinas no sangue dos pacientes com DP. (Çalapkorur et al., 2017)

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morbidade ao nível mundial e seu desenvolvimento é consequência de muitas DCVs. Fröhlich et al. (2016) observaram que os doentes com IC tinham uma prevalência mais elevada de DP. Em

particular, observaram que os pacientes com DP apresentavam uma taxa de desenvolvimento da IC mais elevada. Estes autores demonstraram que o consumo mensal de moléculas antioxidantes e anti-inflamatórias contidas no tomate tais como licopeno e carotenóides, exerciam um efeito protetor nos doentes com IC. Finalmente, num estudo transversal de Schulze-Späte et al. em 2017, constatou-se que a IC estava associada à DP. De facto, os doentes com IC apresentavam DP mais grave por comparação com os doentes de controlo.

Os autores sugeriram que fatores locais e sistémicos, incluindo mediadores inflamatórios e citocinas, podem ser os responsáveis por esta relação. (Liccardo et al., 2019)

Li, Tse, Yiu, Li, & Jin, (2011) realizaram um ensaio aleatório e cego onde observaram que o tratamento da DP diminui a concentração das células CD34+ (células do sistema imunitário) na circulação sanguínea por comparação com os pacientes não tratados. O tratamento da DP permite a diminuição das manifestações clínicas de inflamação, o que leva à diminuição da inflamação sistémica. O tratamento periodontal que diminui a inflamação gengival e a concentração bacteriana, melhora o curso do aneurisma aórtico.

Além disso, o estudo de Blum et al. em 2007 mostrou que um tratamento periodontal eficiente, melhora a função do endotélio vascular e tem um papel na prevenção de lesão vascular e da DAPO. Num estudo recente, foi provado que a destartarização reduz a incidência de enfarte agudo do miocárdio e do AVC. (Yang et al., 2018)

Os resultados obtidos estabelecem uma ligação entre a DP e a DAPO. Nelas verificam-se mecanismos hipotéticos de inflamação, mas faltam estudos para poder confirmar essa relação.

A diminuição do grau da DP pode minimizar as necessidades de tratamento e pode reduzir o impacto financeiro nos Sistemas de Saúde. Assim, o Médico Dentista deve adaptar o tratamento dos pacientes com DP afim de controlar a doença e prevenir o aparecimento ou a agravamento das DCVs.

4. Influências sobre a diabetes

Wu et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática com quatro bases de dados eletrónicas e 53 estudos observacionais, sobre a relação epidemiológica entre DP e DT2. A prevalência do DT2 foi significativamente mais elevada em pacientes com DP e vice-versa. Os pacientes com DT2 tiveram significativamente pior estado periodontal do que aqueles sem DT2.

Os resultados dos estudos da coorte descobriram que o DT2 pode elevar de maneira significativa o risco de desenvolver DP em 34% da amostra. O controlo glicémico dos pacientes com DT2 podem resultar em diferentes resultados de DP. A DP severa aumentara a incidência de DT2 em 53%.

Existe uma evidente relação bidireccional entre DT2 e DP. O controlo destas duas doenças pode ajudar prevenir a incidência uma da outra. Desta forma, a DP é considerada como a sexta complicação da DT2. (Wu et al., 2020)

Estudos prospetivos confirmam que os diabéticos com DP apresentam um maior risco de perder o controlo da glicemia, de complicações diabéticas e de morbilidade, em relação aos doentes não diabéticos e sem DP.

Inúmeros estudos mostram a relação bidireccional entre a hiperglicemia e a DP e sua importância na inflamação sistémica que pode ser diabetogénica, já que a hiperglicemia é conhecida por ser prejudicial à saúde periodontal.

Muitos estudos apoiam que a DP tem um impacto negativo na diabetes e que o tratamento da DP tem um impacto positivo no controlo da glicemia no sangue. O tratamento da DP melhora o controlo glicémico e também tem um impacto positivo na saúde sistémica, no bem-estar global e na economia do país. (Holmstrup et al., 2017; Indurkar et al., 2016; Panezai et al., 2020; Rohani, 2019)

Inúmeras publicações debruçaram-se sobre a teoria de que o tratamento da DP melhora o controlo diabético. Um estudo avaliou o marcador HbA1c antes e após do tratamento eficiente da infeção periodontal, realizado através do alisamento radicular e de bochechos com clorexidina 0.2%. Foi observado uma diminuição da presença do HbA1c de 8.7% para 7.8%, provando a eficácia do tratamento periodontal através da redução deste marcador. Esses resultados foram confirmados em várias meta-análises. (Holmstrup et al., 2017; Indurkar et al., 2016)

Singh, Kumar, Kumar, & Subbappa em 2008 também concluíram que o tratamento periodontal não cirúrgico é associado a um melhor controle da glicemia e que o uso sistêmico de Doxiciclina permite uma diminuição do HbA1c, com relevância estatística.

A diminuição da HbA1c foi observada duas vezes, aos 3 e 6 meses, após o tratamento periodontal. Outro grande estudo britânico demonstrou que cada redução de pontos percentuais na HbA1c, pode resultar em até 35% de redução das complicações microvasculares enquanto que uma redução média na HbA1c de 0.2% foi relacionada a uma taxa de mortalidade 10% mais baixa. (Holmstrup et al., 2017; Indurkar et al., 2016)

Um ensaio clínico em doentes diabéticos, revelou que o tratamento periodontal melhora o controle glicêmico e promove uma diminuição do uso de insulina após o tratamento. O tratamento da DP nestes doentes melhora 17.1% o controle da glicemia, comparado a 6.7% dos pacientes sem tratamento da DP.

O tratamento periodontal elimina os agentes patogênicos permitindo a diminuição da inflamação, restaura a sensibilidade celular à insulina, o que melhora o controle glicêmico. Não se deve esquecer que a DP pode servir como iniciador ou propagador da resistência à insulina. Assim, o controle das infecções periodontais deve fazer parte da gestão da diabetes. (Gharat, 2011; Indurkar et al., 2016)

Uma revisão da organização Cochrane que incluiu 35 estudos, serviu para avaliar se o tratamento periodontal da DP influencia o controle glicêmico nos diabéticos. As conclusões foram que o tratamento da DP pelo alisamento radicular melhora o controle glicêmico em pessoas com diabetes, com uma redução de 0.29% da HbA1c em 3-4 meses. Contudo a baixa evidência científica, não confere evidências suficientes para demonstrar que essa redução é mantida após 4 meses. Não há evidências sólidas que uma terapia periodontal seja mais eficaz que outra terapia para melhorar o controle glicêmico em pessoas com diabetes.

Desta maneira, o Médico Dentista tem a responsabilidade de continuar o tratamento periodontal com regularidade, a fim de manter as melhorias clínicas para além de 6 meses. (Simpson et al., 2018)

Como já sabemos que a DP influencia a diabetes, torna-se essencial explorar os mecanismos de ação da DP sobre a diabetes.

Na DP, a infecção periodontal e a inflamação subsequente, são responsáveis pelo aumento da produção local de mediadores inflamatórios como as citocinas, por exemplo.

Como observado supra, esses mediadores podem entrar na circulação sistêmica da mesma forma que as bactérias, o que amplia a disfunção das citocinas associada com a diabetes, aumenta a inflamação, piora a resistência à insulina e diminui o controle glicêmico para além da bolsa periodontal. Assim se explica como os pacientes com diabetes e DP têm um aumento de produção dos mediadores inflamatórios nos tecidos gengival, por comparação com os pacientes não diabéticos com DP. Essa relação é representada na figura 14. (Bourgeois et al., 2019; Indurkar et al., 2016)

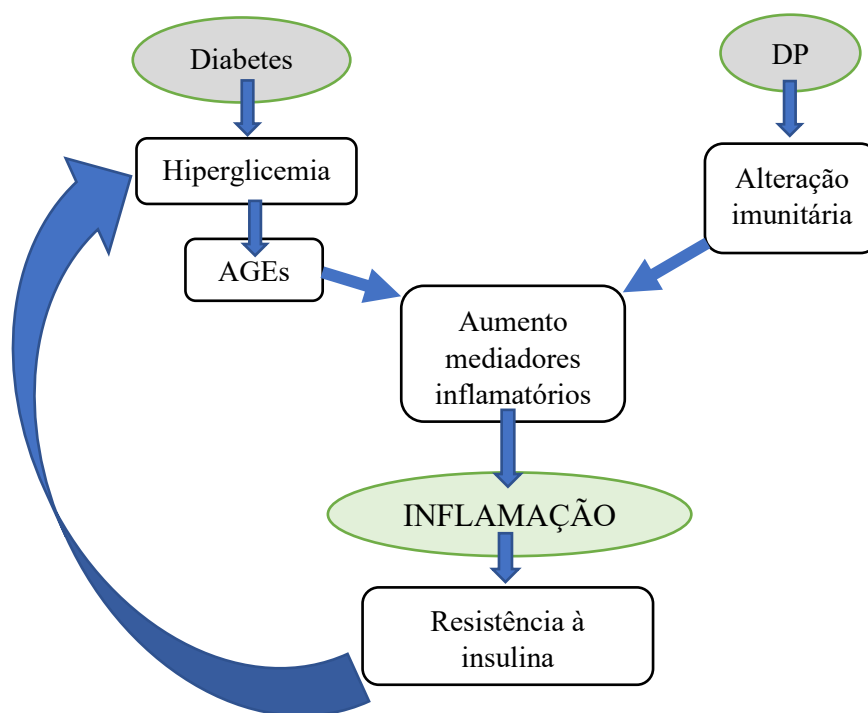


Figura 14: Esquema da relação entre a DP e a diabetes. Adaptado de (Indurkar et al., 2016)

Na DP, as moléculas inflamatórias que são libertadas como IL-1 β , IL-6, IL-8, LPS, TNF- α e prostaglandina PGE2, são capazes de interagir com as vias intracelulares responsáveis pela resistência à insulina, tais como: os eixos I-kappa-B (I κ B); I-kappa-B kinase- β (IKK β); fator nuclear-kappa B (NF- κ B); a proteína c-Jun N-terminal kinase (JNK); e de interagir com moléculas características da diabetes (AGEs).

A JNK fosforiliza os resíduos serínicos do substrato recetor da insulina 1 inibindo a sinalização do seu recetor, o que aumenta a resistência à insulina e aumenta a glicemia. Numa situação saudável, a ativação do IKK β leva à fosforilação do I κ B que é um inibidor citosólico da NF- κ B.

Contudo numa situação de DP, a IKK β fosforila a I κ B que promove a degradação proteosomal e assim liberta a NF- κ B que vai iniciar a transcrição de vários genes

envolvidos na resistência insulínica como os fatores de crescimento, os genes de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α) e as moléculas de adesão.

Desta maneira, essas vias inflamatórias presentes nas células hepatócitos, células endoteliais, células imunes (monócitos e macrófagos), células musculares e adipócitos, são ativadas fora das bolsas periodontais e contribuem/aumentam para a resistência insulínica em todo o corpo, dificultando a regulação metabólica nos pacientes com DP e DT2. (Bourgeois et al., 2019)

Ruth et al. (2020) avaliou/quantificou o agrupamento de diferenciação da proteína CD163 (CD163) de níveis de proteína e de expressão do gene RNA do mensageiro CD163 na placa subgengival, através de amostras de indivíduos com DP e com/sem DT2.

Num universo de 80 indivíduos com DP, 40 não apresentaram nenhuma doença sistêmica (grupo 1) e 40 tinham DT2 (grupo 2).

No Grupo 1, os níveis de proteína CD163 mostraram uma correlação negativa com respeito ao índice de massa corporal (IMC) e ao índice de placa, o que foi estatisticamente significativo.

No Grupo 2, todos os parâmetros periodontais mostraram uma correlação positiva com os níveis de proteína CD163.

Globalmente, o índice de placa e a hemorragia à sondagem, estavam significativamente correlacionados com os níveis de proteína CD163. Tanto a proteína CD163 como a expressão genética mostraram uma correlação negativa entre si ($p=0.001$). Os elevados níveis proteicos de CD163 na placa subgengival de amostras com DT2, significam o envolvimento do CD163 na patogênese da DP assim como da DT2.

A proteína CD163 pode desempenhar um papel fundamental como diagnóstico, bem como biomarcador de prognóstico, em ambas estas doenças inflamatórias. (Ruth et al., 2020)

O controlo glicémico é realizado através da medição dos níveis das proteínas glicosiladas como a hemoglobina glicosilada (HbA1c) ou a fructosamina (FrAm). A FrAm é um indicador precoce porque reflete a glicemia 1 a 3 semanas antes do exame. A DP perturba o controlo glicémico através da hiperglicemia induzida pela inflamação.

Uma investigação transversal observou pacientes com DP com a finalidade de determinar o nível de proteínas glicosiladas e sua relação com os parâmetros periodontais e proteínas inflamatórias. (Panzai et al., 2020)

Os resultados confirmaram que entre os pacientes com DP estavam presentes 7 pacientes com a diabetes estabelecida e diagnosticaram outros 5 pacientes que não sabiam que tinham a diabetes. Os pacientes com DP apresentaram valores de HbA1c e FrAm maiores. A FrAm está fortemente associada à perda de dentes.

Outras publicações mostram que a falta de dentes é um importante marcador e indicador de risco de DT2, de DCVs e de mortalidade. Os diabéticos com DP apresentam um maior nível de RANKL e um menor nível de perda óssea do que os não diabéticos sem DP. (Panzai et al., 2020)

A relação entre proteínas glicosiladas e os índices periodontais foram confirmados e relacionados com a severidade da doença e com o número de zonas afetadas. Também a HbA1c tem uma relação moderada-forte com os parâmetros periodontais, exceto com a perda óssea marginal. Estes resultados confirmam as conclusões dos outros estudos. (Panzai et al., 2020)

Foi observado que os pacientes com DP apresentam mais frequentemente uma HbA1c aumentada, pelo que o Médico Dentista pode prescrever a medida da HbA1c aos pacientes de risco, para participar na prevenção da saúde oral e geral. Assim, despista a diabetes, reencaminhando os pacientes com valores elevados para o Médico de família. A consulta odontológica é uma boa ocasião para o rastreio de diabetes. (Holmstrup et al., 2017)

Quando um paciente possui a diabetes desequilibrada, mas mantém regras higieno-dietéticas e é devidamente acompanhado, tal deve levar à suspeita de um foco silencioso de infeção, que pode ou não, ser ao nível oral.

Saber essa informação é crucial para que o Médico de família do paciente possa tratar essas infeções que promovem a hiperglicemia (e as suas complicações) e eventualmente reencaminhar o paciente para um Médico Dentista. (Buxeraud, 2017)

Desta forma parece não haver mais dúvidas na inter-relação bidirecionada entre a DP e a diabetes. Podemos concluir que a DP perturba o controlo glicémico através da hiperglicemia induzida pela inflamação e que o tratamento periodontal diminui a inflamação, o que permite um melhor controlo glicémico. Tanto os Médicos como os Médicos Dentistas, necessitam estar conscientes da forte ligação entre DP e DT2 para saberem adaptar os cuidados ao paciente.

5. Inter-relações

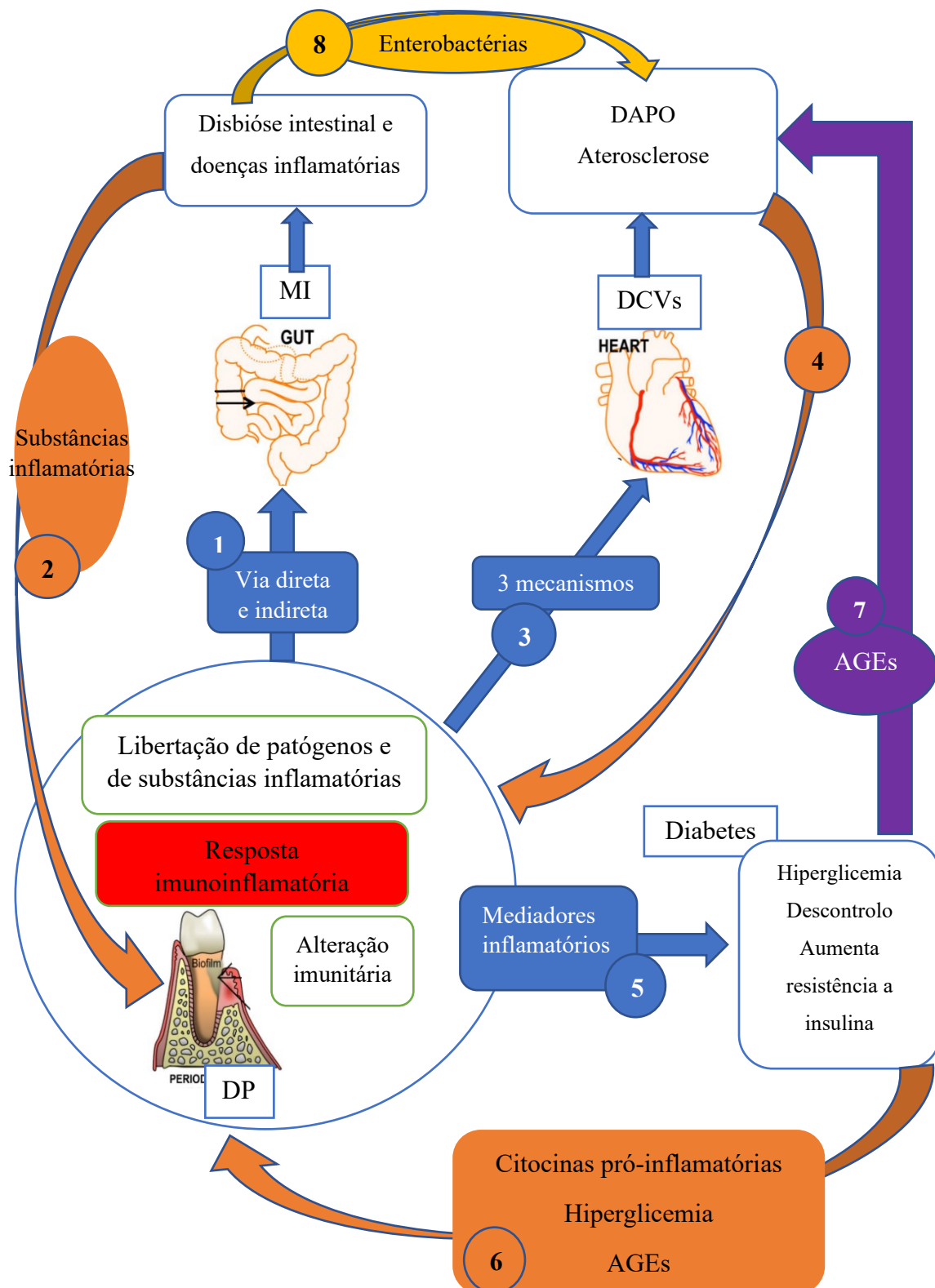


Figura 15: Inter-relações entre DP, MI, DCVs e diabetes. Adaptado de (Hajishengallis, 2015)

A figura 15 ilustra as várias inter-relações entre DP, MI, DCVs e diabetes, a forma como interagem e se influenciam mutuamente. Assim, este diagrama destina-se a mostrar como podem ter um efeito negativo uns sobre os outros.

A inflamação periodontal por se difundir para além da cavidade oral tem a capacidade de comprometer diversos órgãos. Patógenos periodontais e substâncias inflamatórias alteram o ecossistema intestinal, vascular e o controlo glicémico.

1- No sistema intestinal, a inflamação periodontal tem duas vias. A via direta: em que a passagem de endotoxinas bacterianas e de substâncias inflamatórias libertadas pelos patógenos periodontais entram no corrente sanguíneo e interagem diretamente com o sistema intestinal. A via indireta: a disbiose intestinal mediada pelos patógenos periodontais (*P. gingivalis*) leva a alteração da função da barreira intestinal, da modulação do perfil imunológico o que por sua vez, causa disbiose intestinal, desenvolvimento e/ou agravamento de doenças inflamatórias intestinais.

2- No sentido inverso, a disbiose intestinal liberta substâncias inflamatórias (IL, TNF- α) que comprometem a DP.

3- Há três mecanismos para explicar a influência da DP sobre as DCVs. O primeiro afirma que as bactérias e as endotoxinas periodontais circulantes no corrente sanguíneo, atingem as lesões de aterosclerose e agravam-nas. Quanto ao segundo, este descreve que os mediadores inflamatórios (IL, TNF- α) agravam a inflamação da parede vascular. E por fim, o terceiro, em que a resposta imunológica a GroEL (homóloga da proteína HSP60).

4- Pelo contrário, as DCVs influenciam a DP.

5- A resposta imunoinflamatória da DP, com a alteração imunológica e a libertação de mediadores inflamatórios, aumenta a situação inflamatória e a resistência à insulina, provocando a hiperglicemia.

6- A hiperglicemia devida à diabetes descontrolada prejudica a resposta imunológica, a microflora subgingival, a função dos osteoblastos e dos fibroblastos, e favorece a formação de AGEs, que aumentam a inflamação, promovem assim, a destruição óssea e agravam a DP.

7- A hiperglicemia produz AGEs que poderão exacerbar as DCVs.

8- Uma quantidade significativa de DNA de enterobactérias (presentes numa disbiose intestinal) foram encontradas em placa aterosclerótica.

Contudo, é de salientar que, o controlo, ou uma melhoria, ou tratamento de um deles melhora a situação dos outros. A chave de interligação entre diferentes subgrupos é imunoinflamação. (Hajishengallis, 2015; Lamont et al., 2015)

III. Conclusão

A doença periodontal é uma doença imunoinflamatória de causa multifatorial associada a um microbioma patogénico e a uma resposta anormal do organismo. A nova classificação das condições e doenças periodontais e peri-implantares está publicada, o que permite mais clareza e simplicidade para a abordagem dos profissionais.

Em várias doenças como a diabetes, a endocardite, o cancro e inclusive nos nascimentos prematuros, foi observado um MO alterado. Tanto as patologias sistémicas como as patologias orais podem afetar a composição do MO. Desta forma, é crucial estudar e conhecer a diversidade do MO e como ela varia sob as condições de doença ou de perturbação.

O modelo disbiose PDS explica que as “bactérias-chave” com patógenos associados, iniciam a resposta imunológica que será hiperativada por sinergia polimicrobiana, levando à perda do equilíbrio periodontal. A resposta inflamatória periodontal é mediada principalmente por neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos B e T. Isto resulta na produção de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas, que contribuem para a manutenção da inflamação, a destruição de tecidos e a reabsorção óssea.

Como a comunicação entre a cavidade oral e o resto do corpo é inevitável, as bactérias, os produtos bacterianos e as moléculas inflamatórias presentes na cavidade oral, podem invadir todo o corpo de duas maneiras: pela circulação sanguínea ou pelo trato digestivo.

O MI é considerado como o segundo cérebro do corpo, devido às suas terminações neuronais e é considerado como um guardião da nossa saúde e bem-estar. O MI tem correspondência com uma comunidade microbiana abundante e diversificada presente ao longo do trato digestivo e contém mais de 100 triliões de microrganismos.

O MI impulsiona e implica novas estratégias terapêuticas para a diabetes e as doenças metabólicas relacionadas.

A DP, a diabetes, as doenças intestinais e as DCVs são doenças muito comuns e atingem a população do mundo inteiro. Por este motivo, a relação entre eles é uma questão importante, tanto para os doentes como para os Médicos Dentistas.

O meio científico estuda a relação entre DP e doenças sistémicas há muitos anos. É um tema importante e ainda com muita informação por detalhar, cujo aparecimento de novas publicações, aumentam o nosso conhecimento e ação (como no caso dos tratamentos e obesidade e cancro, por exemplo).

A DP tem um impacto para além da esfera oral e aumenta o risco de morte prematura por qualquer outra doença. A associação entre doenças orais e especialmente doenças sistémicas metabólicas, é descrito como bidirecional.

Através do presente trabalho final de Mestrado as relações entre a DP, a diabetes, as DCVs e o MI foram estudadas e explicadas.

A hiperglicemia devido à diabetes desequilibrada aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, altera a resposta imunológica, a flora oral, exagera a inflamação no periodonto e inibe a formação óssea. Estas evidências foram publicadas em diversos estudos, sugerindo uma relação bidirecional entre o nível glicémico e a DP. Não existem mais dúvidas sobre a inter-relação bidirecionada entre as duas doenças analisadas, na medida em que a presença de uma, promove a da outra, e que o tratamento de uma melhora a outra.

A patogenicidade da DP é complexa porque existe grande interação entre o processo inflamatório crónico, a diversa flora microbiana e os produtos bacterianos. Os estudos sugerem que, como processo infeccioso de componente inflamatório proeminente, a DP afeta o controlo da glicemia através da hiperglicemia induzida pela inflamação. Por outro lado, o tratamento da DP que vai diminuir a inflamação oral, tem um efeito positivo no tratamento da diabetes através de um melhor controlo glicémico.

Apesar do MI estar localizado no trato gastrointestinal, ele interage com todo o corpo, através de vários eixos de ação. Pelas vias de deteção e de sinalização do hospedeiro, o MI leva a uma modulação do sistema endócrino, às respostas imunológicas, à atividade do sistema nervoso e à predisposição para doenças metabólicas.

O MI alterado pode modular a DP o que contribui para a progressão e gravidade da destruição do tecido periodontal. A relação existe também no sentido oposto, onde a ingestão excessiva de microrganismos periodontais patogénicos provoca a alteração da composição e da função do MI. Faltam estudos mais aprofundados para a confirmação da ação do MI sobre a DP.

Os pacientes com DP e que apresentam uma disbiose intestinal são os mais suscetíveis de desenvolver doenças sistêmicas. A relação entre DP e disbiose intestinal implica que, no futuro, se reveja uma abordagem coordenada para o tratamento da periodontite e da doença gastrointestinal.

Assim na prática clínica do Médico Dentista, devem existir mais cuidados com os pacientes com DP, ou disbiose intestinal ou com doenças sistêmicas, com o objetivo de antecipar e diminuir as relações entre eles.

A comunidade científica concorda, através de vários estudos, com a inter-relação entre DP e DAPO, mas faltam estudos aprofundados sobre a parte biológica dessa relação. Os resultados obtidos estabelecem uma ligação entre DP e as DCVs, no entanto, os mecanismos de correlação entre ambas carecem de investigações futuras a serem realizadas para obter resultados 100% conclusivos.

A diminuição do grau da DP pode minimizar as necessidades de tratamento e pode reduzir o impacto financeiro nos Sistemas de Saúde. Desta forma, o Médico Dentista deve adaptar o tratamento dos pacientes com DP para controlar a doença e prevenir o aparecimento ou a agravação das DCVs.

Os Médicos Dentistas devem ser sensibilizados sobre estes temas. A sua missão passa por adaptar o seguimento do tratamento à presença de DP, de doenças intestinais e das DCVs e da diabetes, para antecipar as complicações. A compreensão da associação entre estas doenças é importante porque permite aos profissionais de saúde identificar os fatores de risco comuns para realizar a prevenção, o diagnóstico e a gestão sinérgica.

A prevenção compreende a explicação, ao paciente, à cerca da importância de uma higiene oral adequada e de uma boa higiene geral através do exercício físico, evitar/eliminar o tabaco e ter uma dieta equilibrada.

Os Médicos Dentistas poderiam trabalhar em colaboração mais próxima com as equipas de serviço de Cardiologia, de Gastroenterologia, de Nefrologia e de Endocrinologia.

Um melhor conhecimento científico permite, ao profissional, a antecipação das complicações para poder diminuir o custo ao Sistema de Saúde e, por sua vez, à Economia do Estado/País.

IV. Bibliografia

- Aarabi, G., Heydecke, G., & Seedorf, U. (2018). Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*, 1–7. <https://doi.org/10.3390/ijms19071978>
- Ahn, Y.-B., Shin, M.-S., Han, D.-H., Sukhbaatar, M., Kim, M.-S., Shin, H.-S., & Kim, H.-D. (2016). Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis*, *251*, 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.898>
- Akamatsu, Y., Yamamoto, T., Yamamoto, K., Oseko, F., Kanamura, N., Imanishi, J., & Kita, M. (2011). Porphyromonas gingivalis induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases. *Arch. Oral Biol*, *56*, 1290–1298. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.05.012>
- Ansai, T., Yamamoto, E., Awano, S., Yu, W., Turner, A. J., & Takehara, T. (2002). Effects of periodontopathic bacteria on the expression of endothelin-1 in gingival epithelial cells in adult periodontitis. *Clin. Sci.*, *103*, 327–331. <https://doi.org/10.1042/CS103S327S>
- Antunes, J. M. G. R. (2019). A prevenção quaternária e o microbioma de crianças e adolescentes. *Revista INFAD de Psicologia. International Journal of Developmental and Educational Psychology.*, *2*(1), 173–175. <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2019.n2.v1.1685>
- Antunes, J. M. G. R. (2020). A prevenção quaternária, a diabetes e a doença periodontal. *Revista INFAD de Psicologia. International Journal of Developmental and Educational Psychology.*, *2*(1), 275–282. <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2020.n1.v2.1851>
- Arimatsu, K., Yamada, H., Miyazawa, H., Minagawa, T., Nakajima, M., Ryder, M., ... Yamazaki, K. (2014). Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*, *4*, 1–28. <https://doi.org/10.1038/srep04828>
- Avershina, E., Storrø, O., Øien, T., Johnsen, R., Wilson, R., Egeland, T., & Rudi, K. (2013). Bifidobacterial Succession and Correlation Networks in a Large Unselected Cohort of Mothers and Their Children. *Applied and Environmental Microbiology*, *79*(2), 497–507. <https://doi.org/10.1128/AEM.02359-12>
- Barbara A. Methé, Karen E. Nelson¹, Mihai Pop, H. H. C. & M. G., & Giglio. (2012). A

- framework for human microbiome research. *Nature*, 486(7402), 215–221. <https://doi.org/10.1038/nature11209.A>
- Besten, G. Den, Eunen, K. Van, Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet , gut microbiota , and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, 54, 2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- Blum, A., Kryuger, K., Mashiach Eizenberg, M., Tatour, S., Vigder, F., Laster, Z., & Front, E. (2007). Periodontal care may improve endothelial function. *European Journal of Internal Medicine*, 18(4), 295–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.12.003>
- Bourgeois, D., Inquimbert, C., Ottolenghi, L., & Carrouel, F. (2019). Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*, 7(10), 1–11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100424>
- Buxeraud, J. (2017). Conséquences systémiques des maladies parodontales. *Elsevier Masson*, 567, 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.03.038>
- Çalapkorur, M. U., Alkan, B. A., Tasdemir, Z., Akcali, Y., & Saatc, E. (2017). Association of peripheral arterial disease with periodontal disease : analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum. *Journal Periodontal Research*, 52, 532–539. <https://doi.org/10.1111/jre.12419>
- Carlo, D., Ross, A., & Carlo, D. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases , in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid arteries Endorsed by : the Euro. *European Heart Journal*, 39(9), 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., ... Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*, 89, 1–8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition.

- PNAS*, 111(6), 2247–2251. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- Checchi, V., Maravic, T., Bellini, P., Generali, L., Consolo, U., Breschi, L., & Mazzoni, A. (2020). The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4923), 1–8. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144923>
- Chen, Y.-W., Umeda, M., Nagasawa, T., Takeuchi, Y., Huang, Y., Inoue, Y., ... Izumil, Y. (2008). Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 35(2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.08.016>
- Cintoni, M., Rinninella, E., Scaldaferri, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Mele, M. C., ... Gemelli, U. A. (2019). The oral microbiota in oral and systemic diseases. *Microbiota in Health and Disease*, 1, 1–6.
- Croes, M., Kruyt, M. C., Groen, W. M., Van Dorenmalen, K. M. A., Dhert, W. J. A., Öner, F. C., & Alblas, J. (2018). Interleukin 17 enhances bone morphogenetic protein-2-induced ectopic bone formation. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25564-9>
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>.Diet
- Djebali, K. (2018). *Parodontite et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: entre dysbiose et immuno-inflammation*. (Master's Thesis). Université de Toulouse.
- Doenças cardiovasculares. (2017). *OPAS Brasil*. Retrieved from https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096
- Folwaczny, M., Bauer, F., & Grünberg, C. (2019). Significance of oral health in adult patients with congenital heart disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 9(Suppl 2), 377–387. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.09.17>
- Fröhlich, H., Herrmann, K., Franke, J., Karimi, A., Täger, T., Cebola, R., ... Frankenstein, L. (2016). Periodontitis in Chronic Heart Failure. *Tex. Heart Inst. J.*, 43, 297–304. <https://doi.org/10.14503/THIJ-15-5200>
- Gaffen, S. L., Jain, R., Garg, A. V., & Cua, D. J. (2014). IL-23-IL-17 immune axis: Discovery, Mechanistic Understanding, and Clinical Testing. *Nature Reviews Immunology*, 14(9), 585–600. <https://doi.org/10.1038/nri3707>.IL-23-IL-17

- Genco, R., Grossi, S., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, *76*, 2075–2084. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2075>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., Blumberg, R. S., & Medical, H. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, *352*(6285), 539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Gharat, A. R. (2011). Periodontitis and diabetes - A complex relationship. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, *31*(3), 128–132. <https://doi.org/10.1007/s13410-011-0034-2>
- Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, *98*(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
- Gupta, S., Singh, R., Chadgal, S., & Shallu, S. (2015). Oral health consideration and its management in diabetic patient. *International Journal of Recent Scientific Research*, *6*(9), 6347–6349. <https://doi.org/10.4103/2321-4848.154949>
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *15*(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- Hevia, A., Delgado, S., Sánchez, B., & Margolles, A. (2015). Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Frontiers in Microbiology*, *6*, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01285>
- Higashi, Y., Goto, C., Jitsuiki, D., Umemura, T., Nishioka, K., Hidaka, T., ... Taguchi, A. (2008). Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*, *51*, 446–453. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101535>
- Holmstrup, P., Damgaard, C., Olsen, I., Klinge, B., Flyvbjerg, A., & Henrik, C. (2017). Comorbidity of periodontal disease : two sides of the same coin ? An introduction for the clinician. *Journal of Oral Microbiology*, *9*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1332710>
- Houcken, W., Teeuw, W. J., Bizzarro, S., Alvarez Rodriguez, E., Mulders, T. A., van den Born, B. J., & Loos, B. G. (2016). Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case–control and pilot intervention study. *J. Hum. Hypertens*, *30*, 24–29. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.41>
- Huang, Z., Pei, X., & Graves, D. T. (2020). The Interrelationship between Diabetes , IL-

- 17 and bone loss. *Current Osteoporosis Reports*, 18, 23–31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11914-020-00559-6>
- Hung, H.-C., Willett, W., Merchant, A., Rosner, B. A., Ascherio, A., & Joshipura, K. J. (2003). Oral Health and Peripheral Arterial Disease. *Circulation*, 107(8), 1152–1157. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000051456.68470.C8>
- Indurkar, M. S., Maurya, A. S., & Indurkar, S. (2016). Oral Manifestations of Diabetes. *Clinical Diabetes Journals*, (10), 54–57. <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.54>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S237–S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- Jevon, P. (2015). Updated posters to help manage medical emergencies in the dental practice. *Nature Publishing Group*, 219(5), 227–229. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.688>
- Kaschwich, M., Behrendt, C., Heydecke, G., Bayer, A., Debus, E. S., Seedorf, U., & Aarabi, G. (2019). The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease — A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, (20), 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijms20122936>
- Kassier, S. (2016). Periodontal disease and non-communicable diseases. Strength of bidirectional associations. *The Journal of the Dental Association of South Africa*, 71, 404–409. Retrieved from http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0011-85162016000900006&lng=en&nrm=iso
- Kim, D., Jeong, S., & Lee, J. (2020). Chronic Periodontal Disease increases risk for Prostate Cancer in Elderly individuals in South Korea : a Retrospective Nationwide Population-based Cohort Study. *Journal of Cancer*, 11, 4716–4722. <https://doi.org/10.7150/jca.45369>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Publishing Group*, 3, 1–12. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Lamont, R. J., Hajishengallis, G., Diseases, I., & Medicine, P. D. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in Molecular Medicine*, 21(3), 172–183. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.004>

- Landzberg, M., Doering, H., Gm, A., Hc, T., & Glogauer, M. (2015). Quantifying oral inflammatory load : oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*, *50*, 330–336. <https://doi.org/10.1111/jre.12211>
- Levy, M., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2016). Metabolites : messengers between the microbiota and the immune system. *GENES & DEVELOPMENT*, *30*(14), 1589–1594. <https://doi.org/10.1101/gad.284091.116.GENES>
- Li, X., Tse, H. F., Yiu, K. H., Li, L., & Jin, L. (2011). Effect of periodontal treatment on circulating CD34+ cells and peripheral vascular endothelial function: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, *38*, 148–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01651.x>
- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(6), 1–7. <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>
- Lourenço, T. G. B., Spencer, S. J., Alm, E. J., & Colombo, A. P. V. (2018). Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study. *Journal of Oral Microbiology*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1487741>
- Matsushita, K., Yamada-furukawa, M., Kurosawa, M., & Shikama, Y. (2020). Periodontal Disease and Periodontal Disease- Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer ' s Disease. *Journal of Inflammation Research*, *13*, 275–281. <https://doi.org/10.2147/JIR.S255309>
- Mendez, M. V., Scott, T., LaMorte, W., Vokonas, P., Menzoian, J. O., & Garcia, R. (1998). An Association between Periodontal Disease and Peripheral Vascular Disease. *Am. J. Surg*, *176*, 153–157. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(98\)00158-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(98)00158-5)
- Molloy, J., Wolff, L. F., Lopez-Guzman, A., & Hodges, J. S. (2004). The association of periodontal disease parameters with systemic medical conditions and tobacco use. *Journal of Clinical Periodontology*, *31*(8), 625–631. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00539.x>
- Moura, M. F., Navarro, T. P., Silva, T. A., Cota, L. O. M., Soares Dutra Oliveira, A. M., & Costa, F. O. (2017). Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2

- Complex, and Nitric Oxide. *J. Periodontol*, 88(8), 778–787.
<https://doi.org/10.1902/jop.2017.170023>
- Muñoz-Torres, F. J., Mukamal, K. J., Pai, J. K., Willett, W., & Joshipura, K. J. (2017). Relationship between tooth loss and peripheral arterial disease among women. *J. Clin. Periodontol*, 44, 989–995. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12787>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S17–S25. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Nakajima, M., Arimatsu, K., Kato, T., Matsuda, Y., Minagawa, T., Takahashi, N., ... Yamazaki, K. (2015). Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*, 10(7), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134234>
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 1(2), 72–78. <https://doi.org/10.1109/ISIP.2008.139>
- O'Donovan, G., & Cadena-Gaitán, C. (2018). Air pollution and diabetes: it's time to get active! *The Lancet Planetary Health*, 2(7), e287–e288. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30148-7](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30148-7)
- Olsen, I., & Yamazaki, K. (2019). Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *Journal of Oral Microbiology*, 11(1), 1–4. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586422>
- Orlandi, M., Suvan, J., Petrie, A., Donos, N., Masi, S., Hingorani, A., ... D'Aiuto, F. (2014). Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 236, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.002>
- Panezai, J., Altamash, M., Engström, P.-E., & Larsson, A. (2020). Association of Glycated Proteins with Inflammatory Proteins and Periodontal Disease Parameters. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/6450742>
- Pérez-cobas, A. E., Gosalbes, M. J., Friedrichs, A., Knecht, H., Artacho, A., Eismann, K., ... Moya, A. (2013). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy : a multi-omic approach. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303184>
- Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier

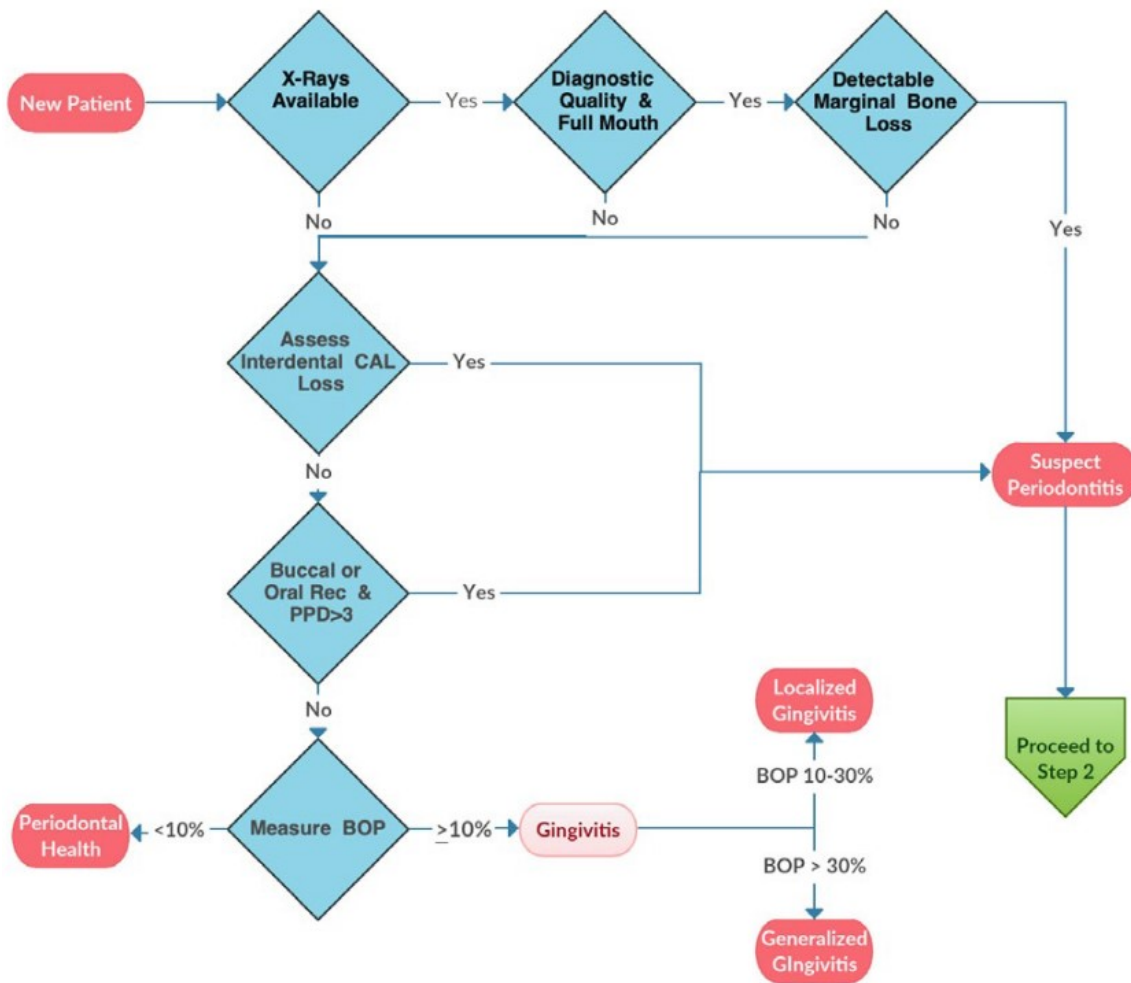
- function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(14), 1–22. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Rohani, B. (2019). Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 10(9), 485–488. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i9.485>
- Ruth, D., Mahendra, J., Kumar, A., Namasivayam, A., Mahendra, L., & Devarajan, N. (2020). Role of Cluster of Differentiation 163 in Diabetes-Periodontitis Interplay. *Cureus*, 12(6), 1–12. <https://doi.org/10.7759/cureus.8523>
- Sales-Campos, H., Soares, S. C., & Oliveira, C. J. F. (2019). An introduction of the role of probiotics in human infections and autoimmune diseases. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(4), 413–432. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1621261>
- Schulze-Späte, U., Mizani, I., Salaverry, K., Chang, J., Wu, C., Jones, M., ... Schulze, P. (2017). Periodontitis and bone metabolism in patients with advanced heart failure and after heart transplantation. *ESC Heart Fail*, 4, 169–177. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12126>
- Sekinishi, A., Suzuki, J., Aoyama, N., Ogawa, M., Watanabe, R., Kobayashi, N., ... Isobe, M. (2012). Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int. Heart J*, 53, 324–330. <https://doi.org/10.1536/ihj.53.324>
- Shah, P. K., & Lecis, D. (2019). Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000Research*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18901.1>
- Shukla, P., Mansoori, M. N., & Singh, D. (2018). Efficacy of anti-IL-23 monotherapy versus combination therapy with anti-IL-17 in estrogen deficiency induced bone loss conditions. *Bone*, 110, 84–95. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.027>
- Sima, C., & Glogauer, M. (2014). Neutrophil Dysfunction and Host Susceptibility to Periodontal Inflammation: Current State of Knowledge. *Current Oral Health Reports*, 1, 95–103. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0015-x>
- Simpson, T., Weldon, J., Worthington, H., Needleman, I., Sh, Wild, S., Moles, D., ... Iheozor-Ejiofor, Z. (2018). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus (Review). *Cochrane Library*, (11), 1–27.

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004714>
- Singh, S., Kumar, V., Kumar, S., & Subbappa, A. (2008). The effect of periodontal therapy on the improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 28(2), 38–44. <https://doi.org/10.4103/0973-3930.43097>
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Ann, C., Bohlooly-y, M., ... Garrett, W. S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 1–4. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529(7585), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature16504>
- Sonnenburg, E. D., Sonnenburg, J. L., & Drive, C. (2014). Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metabolism*, 20(5), 779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>
- Soto-Barreras, U., Olvera-Rubio, J. O., Loyola-Rodríguez, J. P., Reyes-Macías, J. F., Martínez-Martínez, R. E., Patiño-Marin, N., ... Little, J. W. (2013). Peripheral Arterial Disease Associated with Caries and Periodontal Disease. *J. Periodontol*, 84, 486–490. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120051>
- Takahashi, K., Sugi, Y., Nakano, K., Tsuda, M., Kurihara, K., Hosono, A., & Kaminogawa, S. (2011). Epigenetic Control of the Host Gene by Commensal Bacteria in Large Intestinal Epithelial Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(41), 35755–35762. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.271007>
- Taleb, S. (2016). Inflammation in atherosclerosis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 109, 708–715. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.04.002>
- Tana, C., Ballestri, S., Ricci, F., Vincenzo, A. Di, Ticinesi, A., Gallina, S., ... Meschi, T. (2019). Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : Mechanisms and Therapeutic Implications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16, 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173104>
- Tanneeru, S., Mahendra, J., & Shaik, M. V. (2020). Evaluation of microflora (viral and bacterial) in subgingival and placental samples of pregnant women with preeclampsia with and without periodontal disease: A cross-sectional study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 10(2), 171–176.

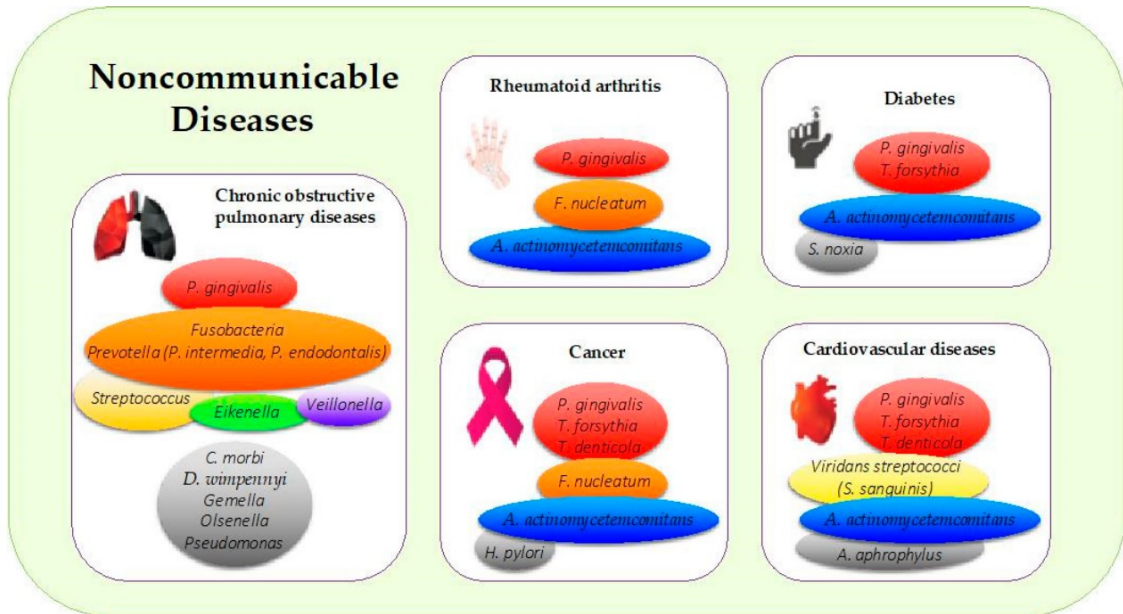
https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_341_19

- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474, 1823–1830. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Tonetti, M. S., & Sanz, M. (2019). Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 398–405. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13104>
- Vidal, F., Cordovil, I., Figueredo, C. M., & Fischer, R. G. (2013). Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J. Clin. Periodontol*, 40, 681–687. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12110>
- Wolf, H. F., Rateitschak, E. M., & Rateitschak, K. H. (2005). *Parodontologie* (3ème édition). Elsevier Masson.
- Wu, C. Z., Yuan, Y. H., Liu, H. H., Li, S. S., Zhang, B. W., Chen, W., ... Li, L. J. (2020). Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, 20(204), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w>
- Yang, S., Zhao, L. S., Cai, C., Shi, Q., Wen, N., & Xu, J. (2018). Association between periodontitis and peripheral artery disease : a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(141), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0879-0>
- Ziebolz, D., Jahn, C., Pegel, J., Semper-Pinnecke, E., Mausberg, R. F., Waldmann-Beushausen, R., ... Danner, B. C. (2018). Periodontal bacteria DNA findings in human cardiac tissue - Is there a link of periodontitis to heart valve disease? *International Journal of Cardiology*, 251, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.001>

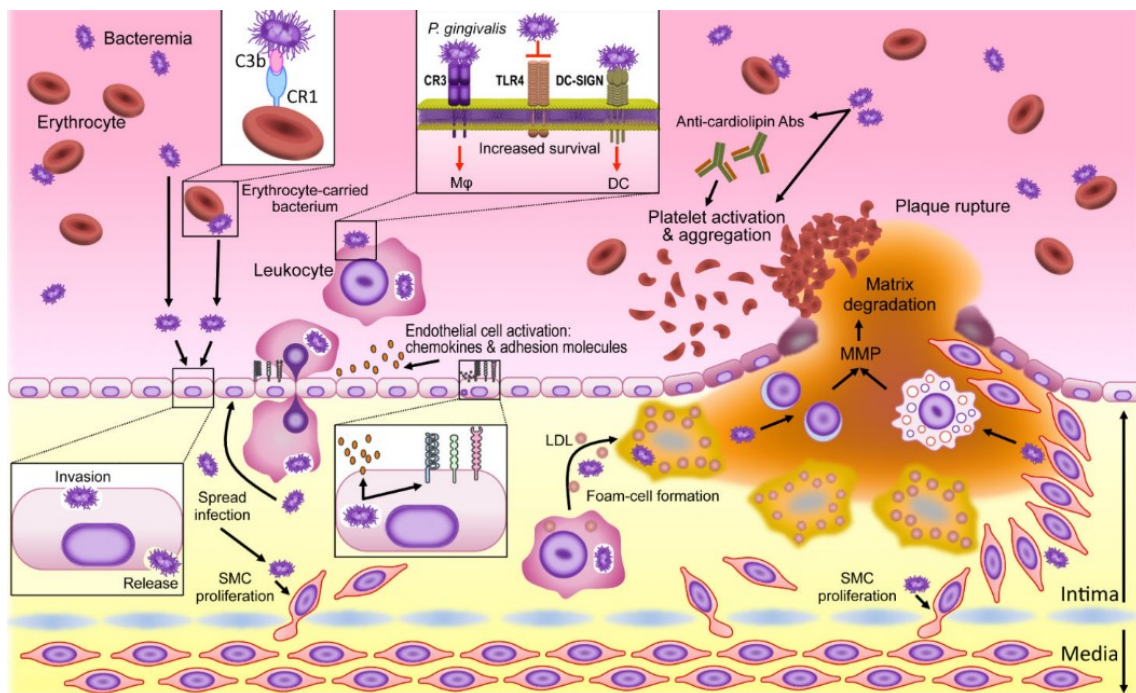
V. Anexos



Anexo 1. Árvore de decisão. (Tonetti & Sanz, 2019)



Anexo 2. Os patógenos periodontais implicados nas doenças não transmissíveis. As cores correspondem aos complexos verde, roxo, amarelo, laranja e vermelho do Dr. Socransky. (Bourgeois et al., 2019)



Anexo 3. Ação dos patógenos periodontais na placa de ateroma. (Hajishengallis, 2015)