



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**BACTÉRIAS PERIODONTOPATOGÉNICAS E A INFLUÊNCIA
DESTAS NO DESENVOLVIMENTO DE PATOLOGIAS
SISTÉMICAS**

Trabalho submetido por
Paula Filipa Pratas Gonçalves Cunha
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**BACTÉRIAS PERIODONTOPATOGÉNICAS E A INFLUÊNCIA
DESTAS NO DESENVOLVIMENTO DE PATOLOGIAS
SISTÉMICAS**

Trabalho submetido por
Paula Filipa Pratas Gonçalves Cunha
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Rui Relvas

Outubro de 2019

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu avô, Rui Gonçalves Cunha, médico Estomatologista, investigador e filantropo. Não te conheci, mas sinto que sou um pequeno reflexo de ti. Desde que nasci, fui ouvindo sobre o teu percurso de vida, e desses percursos, alguns em forma de orquídea, outros de borboleta, e daí que ganhei raízes e asas que cresceram comigo e com a enorme vontade de cruzar caminhos percorridos por ti.

Agradecimentos

Este trabalho representa a concretização de um sonho que se tornou possível com a ajuda da minha família e de todas as pessoas que se cruzaram comigo durante este percurso.

Desta forma agradeço:

Ao orientador deste trabalho, Professor Doutor Rui Relvas, por ter aceite este desafio, por toda a disponibilidade e apoio prestado.

Aos meus pais, que são os pilares da minha vida sem vocês não teria sido possível esta concretização, obrigado pelo carinho e amor, obrigado por estarem sempre presentes na minha vida e por partilharem a felicidade das minhas conquistas.

À minha família, tias, primos, pelo apoio.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, aos docentes, funcionários, colegas e a todas as pessoas fantásticas com que me cruzei durante este percurso.

.

À Residência Universitária Egas Moniz que foi a minha casa durante estes 5 anos. A todas as pessoas que aqui conheci e que fizeram parte do meu dia-a-dia, as amizades que nasceram nesta casa, às minhas madrinhas e afilhadas, não vos esquecerei.

À minha colega de Box e amiga, Rosa Ferreira, sem ti teria sido bem mais difícil, as palavras nunca serão suficientes para te agradecer por tudo o que fizeste por mim ao longo destes anos.

À Sara Teixeira por todo o apoio incondicional.

Muito Obrigado a todos.

Resumo

A Doença Periodontal (DP) é uma patologia de cariz inflamatório, com elevada prevalência em adultos e é considerada a segunda maior causa de patologia dentária em todo o Mundo. É uma doença infecciosa que afeta os tecidos periodontais e que pode resultar na perda de dentes.

A DP e várias patologias sistémicas têm vindo a ser relacionadas. Estudos indicam que a periodontite pode ser uma manifestação ou pode ser agravada pela presença de algumas patologias sistémicas. No entanto a evidência científica tem demonstrado que esta associação vai além dessa relação e os estudos indicam que a periodontite pode influenciar na patogénese de algumas patologias.

Há vários anos que a literatura associa algumas patologias sistémicas e patologias da cavidade oral, tornando esta relação antiga. Já os egípcios, hebraicos, gregos e romanos referiam a importância da saúde oral e o bem-estar geral. Em 1900 surge o conceito de infeção local que veio estimular a procura de conhecimento através de investigação, sobre afeções da cavidade oral, em especial a doença periodontal e a influência que pode exercer na saúde em geral dos indivíduos.

Neste contexto, esta revisão da literatura irá discutir os possíveis mecanismos que associam as bactérias periodontopatogénicas e diferentes patologias sistémicas, como Doenças Cardiovasculares, Cancro, Alzheimer e Diabetes Mellitus.

Palavras-chave: Periodontite, Patologias Sistémicas, Patogénese.

Abstract

Periodontal disease (PD) is an inflammatory disorder with high prevalence in adults and it's considered the second leading cause of dental pathology worldwide. It is an infectious disease that affects periodontal tissues and that can result in teeth loss.

PD have been related with several systemic pathologies. Studies indicate that periodontitis may be a manifestation or may be aggravated by the presence of some systemic pathologies. However scientific evidence has shown that this association goes beyond this relationship and studies have indicated that periodontitis may influence the pathogenesis of some pathologies.

For several years, the literature has associated some systemic pathologies with pathologies of the oral cavity. Already the ancient Egyptians, the Hebrew, the Greeks and the Romans referred the importance of oral health and general well-being. In the 1900 the concept of local infection has stimulated the search for knowledge through research, on oral cavity diseases, especially PD and the influence it can exert on the general health of individuals.

In this context, this review will discuss the possible mechanisms that associate the periodontal pathogenic bacteria and different pathologies such as cardiovascular diseases, cancer, Alzheimer's and diabetes Mellitus.

Keywords: periodontitis, systemic pathologies, pathogenesis.

Índice Geral

I. Introdução.....	7
II. Desenvolvimento	9
1. Etiologia e Patogénese da doença Periodontal	9
2. Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas.....	11
3. Doença Periodontal e Doença Cardiovascular	13
3.1. Associação patogénica entre a periodontite e a aterosclerose	15
3.1.1. Ação bacteriana por via direta	16
3.1.1.1. Bacteremia	16
3.1.2. Ação bacteriana por via indireta.....	17
3.1.2.1. Inflamação sistémica induzida por mediadores inflamatórios	17
3.1.2.2. Ação do sistema autoimune.....	18
3.1.2.3. Libertação de toxinas bacterianas.....	19
3.1.2.4 Ação bacteriana associada ao metabolismo lipídico	20
3.2 Evidência Epidemiológica	21
4. Doença periodontal e Carcinogénese	22
4.1.1. Porphyromonas Gingivalis	24
4.1.2. Fusobacterium Nucleatum.....	26
4.1.3. Treponema denticola	27
4.2. Associação entre a periodontite e diferentes tipos de cancro do sistema oro digestivo	28
4.2.1. Cancro oral / Carcinoma oral de células escamosas.....	30
4.2.2. Cancro esófago	31
4.2.3. Cancro pâncreas.....	32
4.2.4. Cancro colorretal	33
5. Doença periodontal e Diabetes	34
5.1. Relação patogénica entre a periodontite a diabetes	38
5.2. Evidencia Epidemiológica.....	40
6. Doença Periodontal e a Doença de Alzheimer	41
6.1. Mecanismos entre bactérias periodontopatogénicas e neuroinflamação	44
6.2. Evidência Epidemiológica.....	46
7. Doença periodontal e outras patologias.....	48
7.1. Artrite Reumatoide	48
7.2. Parto Prematuro	49

7.3. Infecções respiratórias e pneumonia	50
7.4. Acidente Vascular Cerebral.....	51
7.5. Doença de Parkinson	52
III. Conclusão	53
IV. Bibliografia.....	55

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema representativo da patogénese da periodontite.....	10
Figura 2. Esquema representativo de diferentes patologias sistémicas e os periodontopatogénios associados a cada patologia.	13
Figura 3. Representação esquemática dos mecanismos que associam a periodontite e DCV.....	14
Figura 5. Modelo de interação entre a periodontite e aterosclerose.	21
Figura 7. Mecanismos de interação entre a <i>F. nucleatum</i> e as células epiteliais que podem produzir um fenótipo oncogénico.....	27
Figura 6. Mecanismos de interação entre a <i>P. gingivalis</i> e as células epiteliais que podem produzir um fenótipo oncogénico.....	27
Figura 8. Mecanismos de desenvolvimento do cancro promovidos por bactérias associadas a periodontite.	28
Figura 10. Esquema representativo da patogénese entre as diferentes patologias derivadas da diabetes. Óxido Nítrico sintetase endotelial (eNOS), Ácidos gordos livres (AGL), Glicerol 3-fosfato desidrogenase (GPDH), membrana basal glomerular (MBG), proteína quinase C (PKC), produtos avançados da glicose.	36
Figura 11. Esquema representativo dos mecanismos patogénicos entre a periodontite e a diabetes.	39
Figura 12. Esquema representativo das zonas do cérebro mais afetadas nos indivíduos com doença de Alzheimer, indicadas a vermelho..	41
Figura 13. Esquema representativo de diferentes vias na patogénese da doença de Alzheimer.	42
Figura 14. Esquema dos possíveis mecanismos entre bactérias periodontopatogénicas e a neuroinflamação.	44
Figura 15. Diagrama com as hipotéticas patologias sistémicas associadas a periodontite	48

Índice de Abreviaturas

A. Actinomycetemcomitans - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ACPA - Anticorpos anti-proteína citrulinizada

AGL - Ácidos gordos livres

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DCV - Doença cardiovascular

DM - Diabetes Mellitus

DP - Doença periodontal

eNOS - Óxido Nítrico sintetase endotelial

F. nucleatum – *Fusobacterium nucleatum*

GPDH - Glicerol 3-fosfato desidrogenase

IL - Interleucina

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

LPS - Lipopolissacarídeos

LtxA – LeucotoxinasA

MBG - Membrana basal glomerular

miRs - microRNAs

MMPs - Metaloproteinases

PAD - *Peptidil Arginina Desaminase*

PCR - Proteína C-reativa

PGs - Prostaglandinas

PGAs - Produtos avançados da glicose

P. Gingivalis - *Porphyromonas Gingivalis*

Pr. intermedia - *Prevotella intermedia*

PKC - Proteína quinase C

PPAD - *P. gingivalis peptidil arginina desaminase*

ROS - *Reactive Oxygen Species*

T. denticola – *Treponema denticola*

T. forsythia - *Tannerella forsythia*

TLRs - Receptores *Toll-Like*

TNF - Fator de Necrose Tumoral

VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular 1

I. Introdução

A Doença Periodontal (DP) é uma patologia de cariz inflamatório com elevada prevalência em adultos (Hashioka et al., 2019) e é considerada a segunda maior causa de patologia dentária em todo o Mundo (Almeida et al, 2006).

A periodontite é uma inflamação crónica multifatorial associada à disbiose da placa bacteriana, caracterizada por destruição progressiva dos tecidos periodontais. Clinicamente apresenta perda de inserção periodontal, bolsas periodontais, hemorragia gengival e radiograficamente observa-se perda de osso alveolar (Papapanou et al., 2018). Pode também apresentar períodos de exacerbação e de remissão. A presença de bactérias periodontopatogénicas e os produtos bacterianos induzem uma resposta inflamatória e imunológica do indivíduo (Almeida et al., 2006).

A DP é comumente associada a bactérias anaeróbias gram-negativas, capazes de induzir infeções locais e sistémicas devido à libertação de citocinas pró-inflamatórias na circulação (Gurav, 2014b; Hashioka et al., 2019).

Desde há vários anos que a literatura associa algumas patologias sistémicas e patologias da cavidade oral, tornando esta relação antiga. Já os antigos egípcios, hebraicos, gregos e romanos referiam a importância da saúde oral e o bem-estar geral. Em 1900 surge o conceito de infeção local que veio estimular a procura de conhecimento através de investigação, sobre afeções da cavidade oral, em especial a doença periodontal e a influência que pode exercer na saúde geral dos indivíduos (Almeida, et al., 2006).

II. Desenvolvimento

1. Etiologia e Patogênese da doença Periodontal

A doença periodontal (DP) é definida como o conjunto de doenças inflamatórias que atingem os tecidos periodontais, evolui continuamente, apresenta períodos de remissão e exacerbação e resulta da interação entre a placa bacteriana e o sistema imunitário (Almeida et al., 2006; Highfield, 2009).

O conceito de DP abrange condições reversíveis, como a gengivite, caracterizada por inflamação sem perda de inserção periodontal, e abrange condições irreversíveis, como a periodontite que compreende a destruição dos tecidos periodontais. A progressão da destruição dos tecidos periodontais pode ser determinada pelo aumento de placa bacteriana, da virulência bacteriana e do sistema imunitário do hospedeiro (Highfield, 2009; Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005).

A presença de placa bacteriana é essencial na etiopatogênese da DP. A DP tem etiologia multifatorial e para além da placa bacteriana outro fator desencadeante e a presença de bactérias patogênicas, como a *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e espiroquetas. O início, a progressão e a expressão clínica da DP estão também relacionados com a existência de fatores de risco ou fatores secundários. Estes fatores podem ser genéticos, como a existência de deficiências, polimorfismos, raça, sexo e idade, tabagismo, stress, diabetes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, alimentação ou medicação (Figura 1) (Naiff, P. F.; Orlandi, P. P.; dos Santos, 2012; Van Dyke & Sheilesh, 2004).

Os fatores secundários são relevantes na patogenia da DP, uma vez que são capazes de aumentar a suscetibilidade da ocorrência da doença, alterar a constituição da placa bacteriana, alterar a apresentação clínica, a forma de progressão da doença e modificar a resposta ao tratamento periodontal (Van Dyke & Sheilesh, 2004).

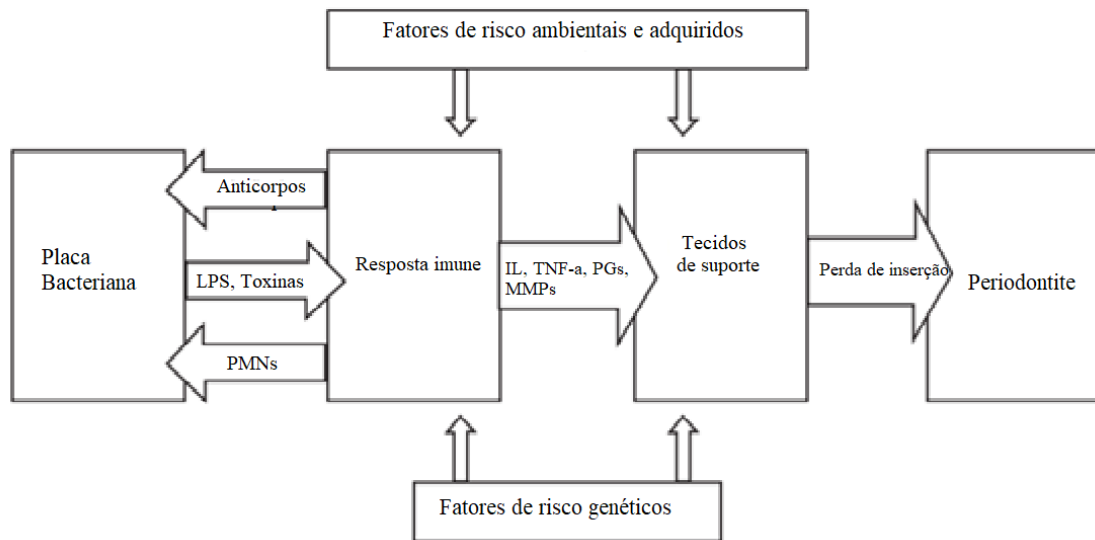


Figura 1. Esquema representativo da patogênese da periodontite (Adaptado de Gurav, 2014b).

A presença de bactérias específicas e a progressão da periodontite dá origem a uma resposta de defesa ou imune por parte do organismo. Esta resposta pode ser inata quando o contacto com estas bactérias ocorre pela primeira vez, ou adaptativa quando já ocorreu um contato prévio com as referidas bactérias (Figura 1) (Almeida et al., 2006; Dentino, Lee, Mailhot, & Hefti, 2013).

As células contêm recetores *Toll-like* (TLRs) que reconhecem os antígenos e os produtos bacterianos como lipopolissacarídeos (LPS) e peptidoglicanos. Estes recetores ativam as células epiteliais, monócitos, neutrófilos e fibroblastos e estes por sua vez produzem mediadores pró-inflamatórios e metaloproteínases (MMPs). Estes mediadores levam à destruição de colagénio e à reabsorção óssea (Figura 1) (Highfield, 2009; Pihlstrom et al., 2005).

Caso a resposta imune inicial seja insuficiente para eliminar adequadamente os estímulos bacterianos ocorre a progressão do processo inflamatório dando origem a um processo inflamatório crónico caracterizado por destruição progressiva dos tecidos de suporte e consequente perda de inserção periodontal, característico da periodontite (Figura 1) (Highfield, 2009; Pihlstrom et al., 2005).

As bactérias periodontopatogénicas associadas à periodontite como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella*

forsythensis e *Fusobacterium nucleatum*, têm a capacidade de invadir os tecidos. Esta capacidade permite que os agentes patogénicos escapem aos mecanismos de defesa do hospedeiro e se repliquem nos tecidos do mesmo (Tribble & Lamont, 2010; Visser & Ellen, 2011).

De acordo com a *Organização Mundial de Saúde* a DP severa afeta 15% a 20% da população mundial, numa faixa etária entre os 35 e os 44 anos de idade (Pereira et al., 2019).

2. Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas

A DP, tem vindo a ser associada a diversas patologias sistémicas. A gengivite e a periodontite podem ter um impacto negativo na patogénese de diversas patologias (Ziebolz et al., 2018). Estudos indicam que a periodontite pode ser uma manifestação ou agravar a sua severidade na presença de algumas patologias sistémicas, no entanto a evidência científica tem demonstrado que esta associação vai além dessa relação e estudos realizados indicam que a periodontite pode influenciar a patogénese de algumas patologias (Amar & Kim, 2008; Cullinan & Seymour, 2013; Herrera Pombo, Goday Arno, & Herrera González, 2013; Otomo-Corgel, Pucher, Rethman, & Reynolds, 2012).

Os mecanismos de associação perio-sistémico têm sido bastante estudados. A relação entre a DP e doenças sistémicas é bidirecional, ou seja, a DP pode causar efeitos adversos sistémicos e certas doenças sistémicas predispõem o aparecimento da DP (Hedge e Awan, 2019).

As bactérias virulentas associadas à DP podem disseminar para outros locais do organismo por via hematogena, representando um risco para o desenvolvimento de patologias sistémicas (Ghizoni, Sant'Ana, Taveira, Pereira, & campos, 2008).

A evidência científica defende que a associação entre DP e as patologias sistémicas pode resultar de vários mecanismos fisiopatológicos, que podem ser por ação direta da infeção, pelo processo inflamatório sistémico e/ou pela mimetização molecular bacteriana, no entanto as conclusões não são definitivas (Amar & Kim, 2008).

Foram propostas três vias possíveis que associam a DP e as patologias sistémicas: disseminação sistémica da infeção resultante de bactérias devido à bacteriemia transiente, lesões provocadas pelas toxinas da flora microbiana oral presentes na corrente sanguínea e pela inflamação causada por uma lesão provocada pelos microrganismos orais (Teng et al., 2002).

As bactérias periodontopatogénicas percorrem o organismo via sistema vascular e a entrada no organismo pode ocorrer através do sistema circulatório, linfático ou por invasão das células do sistema imunitário que entram em circulação. Na cavidade oral existem mais de 700 espécies de bactérias diferentes que vão evoluindo paralelamente ao sistema imunitário e que vão ficando alojadas nos tecidos moles e duros da mesma (Aarabi, Heydecke, & Seedorf, 2018).

A migração de bactérias da cavidade oral para outros órgãos do corpo humano ocorre através da circulação sanguínea provavelmente porque há aumento do biofilme bacteriano subgingival e a área de contacto deste biofilme com a gengiva ulcerada pode ser de aproximadamente 20 cm² favorecendo a entrada das bactérias para os vasos e conseqüentemente a disseminação para outros locais distantes da cavidade oral (Hoare, Soto, Rojas-Celis, & Bravo, 2019).

A associação entre a periodontite e as diferentes patologias sistémicas está fortemente associada a alguns fatores, tais como a distribuição sistémica de bactérias periodontopatogénicas e passagem de mediadores inflamatórios locais (Hegde & Awan, 2019).

A DP pode predispor os indivíduos a diversas patologias sistémicas como, doença cardiovascular, cancro oral e colorretal, doenças gastrointestinais, infeções do trato respiratório e pneumonia, efeitos adversos na gravidez associada a partos prematuros, diabetes e doença de Alzheimer (Figura 2) (Bui et al., 2019).

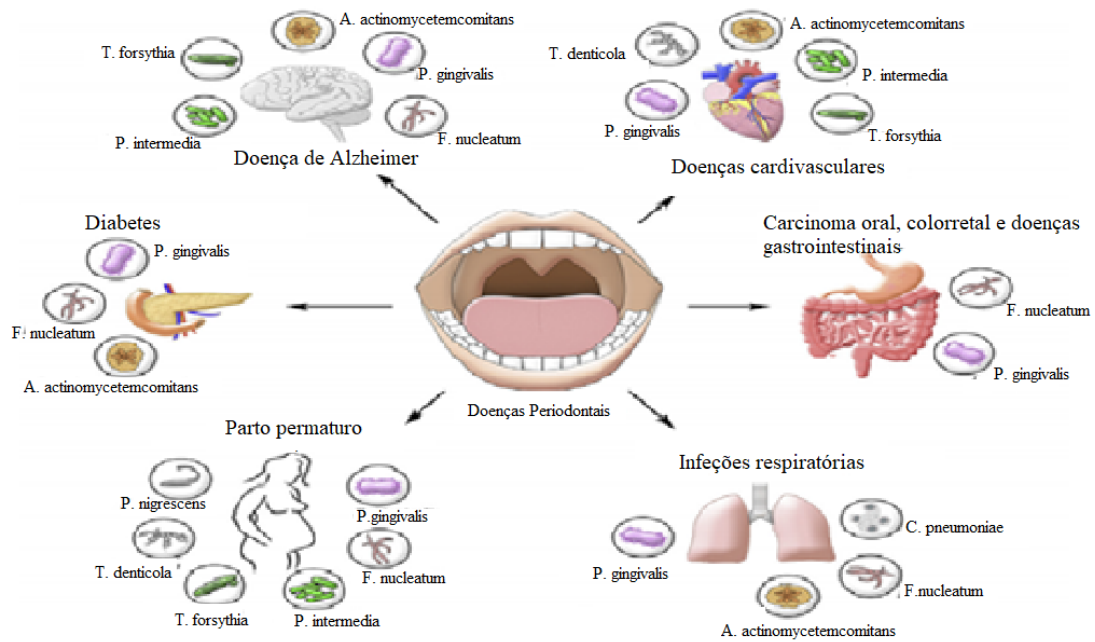


Figura 2. Esquema representativo de diferentes patologias sistêmicas e os periodontopatogénios associados a cada patologia (Adaptado de Bui et al., 2019).

A natureza complexa e multifatorial da relação entre a DP e as patologias sistêmicas torna a confirmação científica desafiante. A prevenção através de cuidados de saúde oral com cuidados diferenciados em pacientes com alterações sistêmicas justifica-se com o intuito de perceber se existe e como se desenvolve esta relação causal (Jeffcoat, Jeffcoat, Gladowski, Bramson, & Blum, 2014).

3. Doença Periodontal e Doença Cardiovascular

A associação entre a periodontite e as doenças cardiovasculares (DCV) parece provável, mas são necessários mais estudos que comprovem esta relação, no entanto a periodontite é considerada um fator modelador de DCV. Diferentes estudos identificaram a presença de ADN de patógenos periodontais em placas ateroscleróticas, coágulos, válvula arterial e tecido do miocárdio. Além destes achados, observaram que a presença de fatores de virulência bacteriana em específico os LPS de diferentes espécies bacterianas têm um papel importante na resposta inflamatória. Estudos realizados em animais comprovam que os LPS podem causar disfunção dos cardiomiócitos (Ziebolz et al., 2018).

Lee et al., (2006), realizaram um estudo *in vitro* sobre a ação da *P.ginvalis* na hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos através da indução da calcineurina. A calcineurina é uma fóstase serina/treonina, dependente de cálcio e calmodolina, que faz parte de uma via de transdução de sinal que regula a expressão de genes e respostas biológicas importantes. Neste estudo concluíram que a via ativada pelo sinal da calcineurina pode ser induzida pela *P. gingivalis* e conduzir à hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos (Lee et al., 2006).

As DCV dividem-se em patologias *major* como o enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) e patologias *minor* como a angina *pectoris* e a doença arterial periférica. Na Europa as DCV matam cerca de 3,9 milhões de pessoas por ano, o correspondente a uma taxa de mortalidade de 40% (Aarabi et al., 2018).

A DP crónica permite a deposição de produtos bacterianos subgingivais que exercem efeitos por longos períodos, dando origem a inflamação, desta forma o principal fator biológico que associa a DP e a DCV é a presença de inflamação crónica (Hegde & Awan, 2019; Teng et al., 2002).

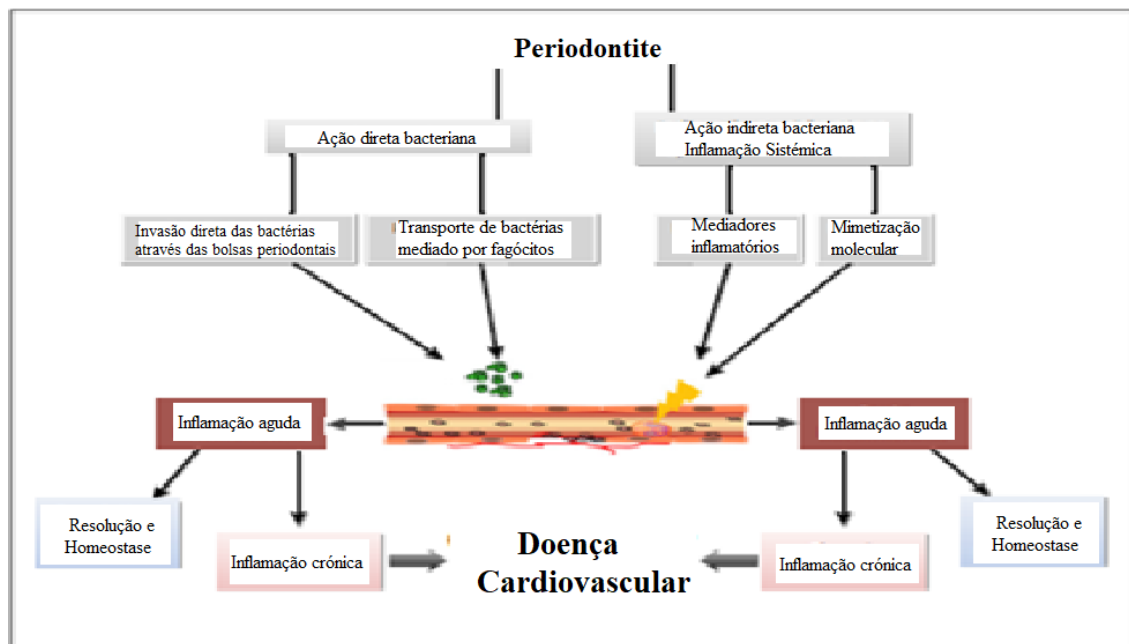


Figura 3. Representação esquemática dos mecanismos que associam a periodontite e DCV (Adaptado de Kholy, Genco, & Van Dyke, 2015).

As lesões vasculares ocorrem na presença de infecção que induz o processo inflamatório nos grandes vasos sanguíneos dando início ao processo aterogénico e inicia-se uma

resposta de resolução deste processo através de mediadores de resposta rápida que proporcionam a cicatrização dos tecidos de forma a estabelecer a hemostase. A falha da resolução completa leva a que se estabeleça uma inflamação crónica, com acumulação de macrófagos e lipoproteínas LDL, formam-se células espumosas que associadas à inflamação crónica originam lesão aterosclerótica (Figura 3) (Kholy et al., 2015).

3.1. Associação patogénica entre a periodontite e a aterosclerose

A aterosclerose ou doença vascular aterosclerótica é uma condição inflamatória crónica que resulta da acumulação progressiva de lípidos, macrófagos, cálcio, tecido fibrótico entre outros componentes nas artérias coronárias, com origem a partir de respostas inflamatórias e ativação do sistema imunitário (Aarabi et al., 2018; Mesa et al., 2019; Pereira et al., 2019).

Existe uma correlação significativa entre a prevalência de infeções periodontais e o grau de doenças cardíacas coronárias. Sendo no entanto necessário a associação de outros fatores para que a patologia se estabeleça. Nos fatores de associação inclui-se o stress, idade, índice de massa corporal, hipertensão, tabagismo e nível socioeconómico (Figura 4) (Mealey, 1999).

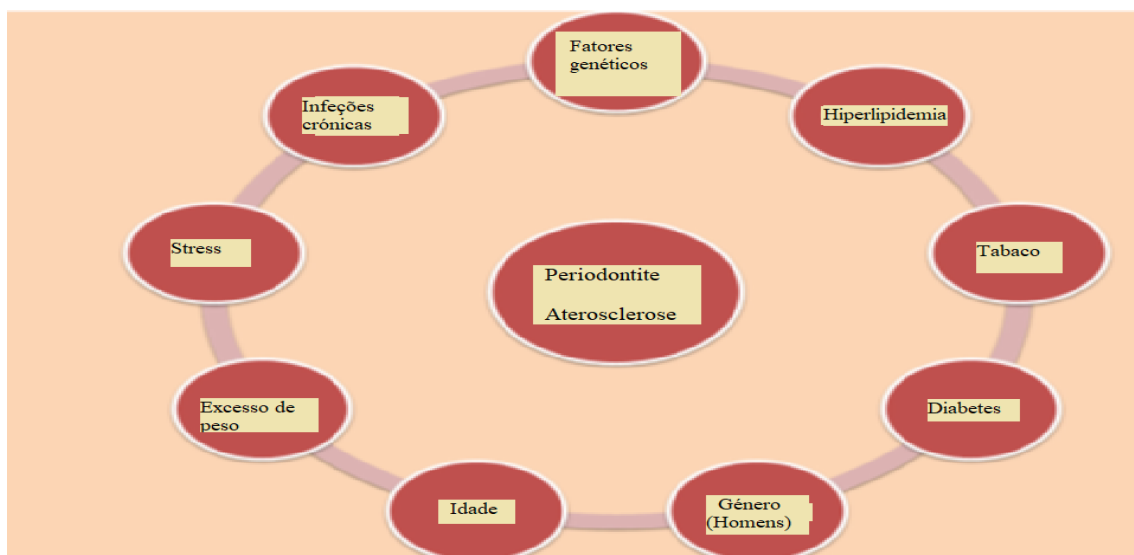


Figura 4- Esquema representativo dos fatores de risco comuns entre a doença periodontal e a aterosclerose (Adaptado de Mesa et al., 2019).

A DP e a aterosclerose têm causas complexas mas está cada vez mais claro que a periodontite, pode influenciar o processo aterosclerótico. (Teng et al., 2002) Estudos relatam a relação direta entre as bactérias periodontopatogénicas e as DCV, tendo sido encontradas *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* e *Pr. Intermedia* em placas ateromatosas (Amar & Kim, 2008; Hegde & Awan, 2019; Ziebolz et al., 2018).

Tem sido relatada uma relação entre eventos trombo-embólicos agudos e a inflamação periodontal devido à bacteremia, a presença de *P. gingivalis* e a agregação plaquetária de uma proteína produzida pela *Streptococcus Sanguis* (Teng et al., 2002).

A associação entre a periodontite e a aterosclerose pode desenvolver-se de duas formas, por via direta, as bactérias periodontopatogénicas entram na circulação ou por via indireta, pela ação dos produtos bacterianos e elevados mediadores inflamatórios (Mesa et al., 2019; Ziebolz et al., 2018).

3.1.1. Ação bacteriana por via direta

3.1.1.1. Bacteremia

A bacteremia refere-se à presença de microrganismos no sangue como bactérias, fungos e vírus. As bactérias aeróbias e anaeróbias libertam LPS, MMPs e outros antígenos bacterianos que ativam a resposta imune local e sistémica do hospedeiro. (Hedge & Awan, 2019) Os baixos níveis de bacteremia, que ativam a resposta imune, resultam das bactérias provenientes da cavidade oral que entram na corrente sanguínea e invadem as paredes arteriais favorecendo a formação, maturação e exacerbação de ateromas (Aarabi et al., 2018; Balejo, Porto, & Cortelli, 2014; Hegde & Awan, 2019).

Estudos demonstram que existe bacteremia transitória em pacientes com periodontite após a escovagem de dentes e tratamento periodontal. Uma metanálise recente baseada em 63 estudos com uma amostra de 1791 pacientes confirmaram a presença de 23 espécies bacterianas orais presentes em amostras de placas ateroscleróticas (Aarabi et al., 2018).

3.1.2. Ação bacteriana por via indireta

Foram propostos vários mecanismos patogénicos que relacionam indiretamente a periodontite com a patogénese da aterosclerose. São eles a inflamação sistémica que é induzida por mediadores inflamatórios libertados na cavidade oral, e que entram na corrente sanguínea; o sistema autoimune que ativa proteínas como reposta a componentes específicos dos patogénicos orais e os efeitos pró-aterogénicos que resultam da libertação de toxinas bacterianas, que são produzidas por bactérias orais patogénicas (Aarabi et al., 2018).

3.1.2.1. Inflamação sistémica induzida por mediadores inflamatórios

Infeções orais como a periodontite podem elevar consideravelmente os níveis sistémicos da proteína-C reativa (PCR). Esta proteína é um biomarcador sensível que surge na presença de inflamação sistémica. Foram realizados vários estudos que indicam níveis séricos mais elevados da PCR em pacientes com periodontite crónica em que a gravidade da infeção correlaciona-se com os níveis de PCR e a resposta da PCR está dependente do agente patogénico presente (Aarabi et al., 2018; Hegde & Awan, 2019). Foi possível concluir que a PCR é um marcador inflamatório que está associado à DCV (Hegde & Awan, 2019).

Wu et al. relataram níveis elevados de PCR, colesterol lipoproteínas de densidade elevada (HDL) e fibrinogénio plasmático em pacientes com má higiene oral (Hegde & Awan, 2019).

As infeções orais aumentam os níveis de outros marcadores inflamatórios e citocinas para além da PCR. Na presença de inflamação são secretados mediadores pró-inflamatórios como a IL-6 que induz a produção de fibrinogénio e PCR pelo fígado, resultando numa fase reativa aguda com efeitos pró-inflamatórios e pró-aterogénicos. Estes resultados mostram que inflamações orais são indutoras de inflamação sistémica e podem aumentar a atividade inflamatória associada as lesões ateroscleróticas aumentando o risco de DCV (Aarabi et al., 2018).

3.1.2.2. Ação do sistema autoimune

A autoimunidade desempenha um papel importante na patogênese da aterosclerose. Tem sido observado em pacientes jovens com aterosclerose e DCV a presença de autoanticorpos que se encontram associados a outras patologias como artrite reumatoide, Lúpus Eritematoso e Síndrome antifosfolipídico. Dos antígenos associados à resposta imune na aterosclerose encontram-se as proteínas HSPs (Aarabi et al., 2018).

As proteínas HSPs pertencem a uma família de proteínas *chaperones* envolvidas na proteção contra o stress. A *P. gingivalis* e muitas outras bactérias envolvidas nas infecções orais contêm homólogos de HSPs humano. O homólogo de HSP60 da *P. gingivalis* designa-se por GroEl e pode induzir a resposta imune humoral e celular nos humanos. Elevados níveis de anticorpos e células T dirigidas contra a GroEl sofrem reação cruzada com a HSP60. Esta reação pode ser encontrada em placas ateroscleróticas, lesões periodontais e também no soro de pacientes com aterosclerose e periodontite (Aarabi et al., 2018).

A *P. gingivalis* é uma bactéria periodontopatogênica pouco detetada em pessoas que não apresentam DP, no entanto em casos de periodontite é detetada em grandes quantidades e com maiores níveis de prevalência. Esta bactéria apresenta inúmeros fatores de virulência que lhe conferem uma ação antifagocitária, atividade proteolítica e capacidade invasiva (Routsias, Goules, Goules, Charalampakis, & Pikazis, 2011). Parte da virulência da *P. gingivalis* tem sido atribuída, as *gingipains*, que são um grupo de proteases de cisteína extracelular que tem atividade proteolítica. As *gingipains* são capazes de clivar as proteínas do indivíduo em resíduos de arginina ou lisina, através de *arg-gingipain* e *lys-gingipain*, respetivamente. Estas enzimas proteolíticas contribuem para a destruição do tecido local, com consequente apoptose das células periodontais e ativação do sistema imunitário do indivíduo (Leech & Bartold, 2015; Routsias et al., 2011).

A *P. gingivalis* é capaz de expressar uma enzima existente no organismo humano, a *peptidil arginina desaminase* (PAD), designada por *P. gingivalis peptidil arginina desaminase* (PPAD). A PPAD é responsável pela citrulinização, que consiste na

modificação pós-tradução das proteínas. Promove a conversão do aminoácido arginina em citrulina, dá-se uma troca do oxigênio pelo nitrogênio no aminoácido arginina, resultando na produção de um novo aminoácido designado por citrulina (Bright, Proudman, Rosenstein, & Bartold, 2015; Lappin et al., 2013; Leech & Bartold, 2015; Mastrangelo et al., 2015; Routsias et al., 2011). A capacidade da *P. gingivalis* em citrulinizar as suas próprias proteínas, bem como as do indivíduo, leva à formação de antigénios (Aarabi et al., 2018; Bright et al., 2015; Leech & Bartold, 2015; Routsias et al., 2011). Os anticorpos direcionados às proteínas citrulinizadas que funcionam como antigénios, representam outro potencial mecanismo autoimune envolvido na patogénese da aterosclerose (Aarabi et al., 2018).

Em estudos realizados foram detetados um conjunto específico de anticorpos anti-proteína citrulinizada (ACPA), em pacientes com artrite reumatoide, que foram associadas à calcificação das artérias coronárias, sendo um marcador da aterosclerose bem estabelecido (Aarabi et al., 2018).

3.1.2.3. Libertação de toxinas bacterianas

Pacientes com inflamações crónicas orais estão expostos a componentes bacterianos como os LPS. Os LPS são endotoxinas produzidas por bactérias com efeitos pró-inflamatórios e o nível sérico associa-se de forma independente ao risco de desenvolver DCV (Aarabi et al., 2018).

Foi recentemente demonstrado que a bactéria *A. actinomycetemcomitans* secreta 179 proteínas, algumas com capacidade invasiva de macrófagos como a Leucotoxina A (LtxA) (Aarabi et al., 2018). A LtxA destrói os glóbulos brancos através da indução da desfosforilação da cofilina e despolimerização da actina. Quando adicionada às células endoteliais do cérebro humano, *in vitro*, provocou apoptose das mesmas e parou o ciclo celular na fase G2, induzindo a expressão de ICAM-1 (Molécula de Adesão Intercelular) e VCAM-1 (Molécula de Adesão Celular Vascular). Além deste processo a LtxA pode induzir citrulinização de um largo número de proteínas nos neutrófilos. As LtxA formadas desencadeiam a ativação de PADs e exportação de proteínas citrulinizadas dos neutrófilos que podem agir como antigénios favorecendo a formação de proteínas citrulinizadas (ACPA), artrite reumatoide e aterosclerose (Aarabi et al., 2018).

São necessários mais estudos para encontrar formas de interceptar alterações patológicas, o que pode passar pelo desenvolvimento de novas gerações de fármacos antimicrobianos, anti-inflamatórios, anti-infecciosos ou antitrombóticos (Teng et al., 2002).

3.1.2.4 Ação bacteriana associada ao metabolismo lipídico

Além das formas de atuação bacteriana descritas acima foi proposto outro mecanismo que associa as bactérias periodontais com a aterosclerose através do metabolismo lipídico (Mesa et al., 2019).

Estudos demonstraram que algumas bactérias podem elevar a concentração plasmática de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e *Small Dense Lipoprotein* (sdLDL). As proteases *gingipains* secretadas pela *P. gingivalis* fazem proteólise selectiva do principal componente das LDL, a apoB-100. Este componente liga as LDL aos recetores nas superfícies celulares e esta ação é crucial para o desenvolvimento de aterosclerose. As *gingipains* modificam lipoproteínas vasculares através de efeitos proteolíticos, essencialmente através de peroxidação lipídica, modificando-as para uma forma aterogénica, contribuindo para a formação de aterosclerose (Mesa et al., 2019).

A subclasse de LDL, sdLDL são particularmente aterogénicas e apresentam pouca afinidade para os recetores apoB/E nos hepatócitos, o que dificulta a sua saída da circulação sanguínea. Estas têm alta afinidade para os glicosaminoglicanos que as mantêm em contato com as paredes vasculares por longos períodos. Evidências recentes indicam que as sdLDL têm um papel importante na patogénese da aterosclerose e interagem com vários marcadores cardiovasculares. Os níveis desta subclasse de LDL também se encontram aumentados nos pacientes com periodontite (Mesa et al., 2019).

Tem sido sugerido que a periodontite pode induzir alterações nas funções imunes que resultam na desregulação do metabolismo lipídico através de citocinas pró-inflamatórias. Assim, estas citocinas pró-inflamatórias produzidas localmente podem exercer efeitos sistémicos por predispor o paciente a desordens sistémicas como a aterosclerose. Esta hipótese é apoiada por descobertas que indicam que indivíduos com periodontite

apresentam o colesterol total, lipoproteínas e triglicéridos significativamente mais elevados do que em indivíduos sem esta patologia (Teng et al 2002).

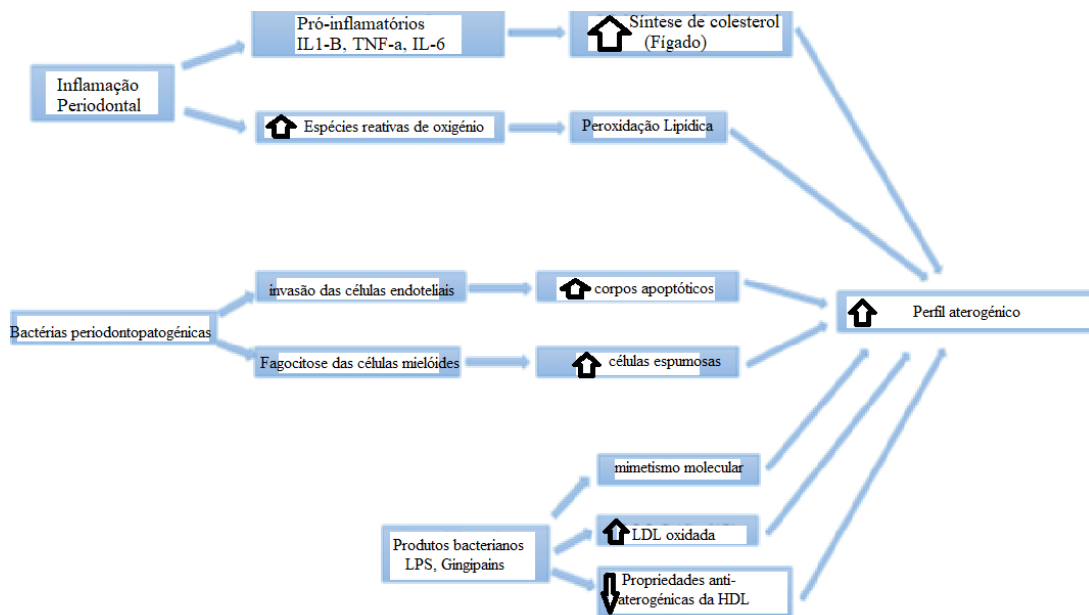


Figura 5. Modelo de interação entre a periodontite e aterosclerose (Adaptado de Mesa et al., 2019).

3.2 Evidência Epidemiológica

Um estudo coorte prospectivo (INVEST) demonstrou que há uma relação dependente entre a espessura da placa carotídea e a perda óssea periodontal (Hegde & Awan, 2019).

Está descrito na literatura que as citocinas pró-inflamatórias libertadas pelos agentes periodontopatogênicos foram encontradas em lesões ateromatosas e os níveis destas citocinas aumentam com a progressão da DP e diminuem após a terapia (Hedge & Awan, 2019).

Diversos estudos têm associado a DP com a DCV (Hegde & Awan, 2019; Hoare et al., 2019; Ziebolz et al., 2018). Peng et al., demonstraram através de um estudo de coorte retrospectivo que a terapia periodontal diminui o risco de DCV. Metanálises realizadas relacionam a DP com um risco aumentado de DCV. Damgaard et al., (2017) num estudo realizado com 576 participantes analisaram a presença de Imunoglobulinas G (IgG) na defesa contra *P. gingivalis* e a associação com DCV. Bale et al., propuseram que A.

Actinomyces comitans, *P. gingivalis*, *T. Forsythia*, *T. denticola* e a *F. nucleatum* relacionam-se com risco aumentado de aterosclerose (Hoare et al., 2019).

De acordo com a *Joint European Federation of Periodontology* e a *American Academy of Periodontology* há um risco elevado de ocorrência de aterosclerose em indivíduos com periodontite, independentemente da presença de outras co-morbilidades (Hegde & Awan, 2019).

4. Doença periodontal e Carcinogénese

A etiologia do cancro é extremamente complexa e bactérias periodontopatogénicas como a *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomyces comitans* e a *T. forsythia*, têm suscitado especial interesse na sua etiologia (Nieminen et al., 2018).

A carcinogénese é um processo com várias fases e de longa duração, pelo qual se inicia o desenvolvimento de cancro. Envolve mutações que contribuem para a destabilização do citoesqueleto e perda de adesão entre células. Estas alterações ocorrem sob a influência de substâncias cancerígenas que podem advir de espécies bacterianas (Malinowski et al., 2019).

A carcinogénese compreende três estágios, a iniciação, promoção e progressão. Na fase de iniciação ocorrem mutações celulares irreversíveis e morfologicamente identificáveis como a hiperplasia ou displasia, que vão ser transmitidas. Na fase de promoção ocorrem mudanças genéticas e epigenéticas, em que a célula mutada converte-se numa célula cancerígena. Estas células passam por divisões descontroladas apresentando baixa capacidade de se diferenciar. É caracterizada por um aumento de mobilidade, invasão celular e perda de integridade das células vizinhas. A última fase é a progressão em que as células cancerígenas adquirem a capacidade de infiltrar tecidos e de metastizar. Estas células tornam-se insensíveis a fatores regulatórios, desenvolvem-se de forma independente, sem influência de fatores de crescimento e hormonas. Quando se inicia a angiogénese as células cancerígenas secretam fatores de crescimento autocrinos e péptidos que estimulam células saudáveis a produzir agentes que aumentam a proliferação das células cancerígenas (Malinowski et al., 2019).

A carcinogénese de alguns tipos de cancro tem vindo a ser associada à inflamação crónica com início na cavidade oral e mobilização dos mediadores inflamatórios para diferentes locais do corpo humano. Associação do efeito carcinogénico com a mediação direta de bactérias periodontais, quer por ação direta nas células orais, quer por migração bacteriana oriunda da cavidade oral tem vindo a ser estudado (Hoare et al., 2019).

Foi estimado que a patogénese de cerca de 15% dos tumores em seres humanos está associada a infeções derivadas de processos inflamatórios (Heikkilä, But, Sorsa, & Haukka, 2018).

Em alguns tipos de cancro estão presentes condições inflamatórias antes de ocorrer metástase. Estudos epidemiológicos têm vindo a sugerir uma associação entre DP e o risco de carcinogénese em diferentes tecidos, sustentados por mecanismos imuno-inflamatórios comuns a ambas as entidades, sendo mais comum a afeção da boca, sistema gastrointestinal superior, pulmões e pâncreas (Heikkilä et al., 2018).

A comorbidade entre a *F. nucleatum* e diferentes tipos de cancro tem vindo a ser observada em pacientes hospitalizados, sendo considerada um fator de risco no desenvolvimento de cancro colorretal e cancro oral (Hoare et al., 2019).

Das espécies bacterianas associadas à periodontite a *P. gingivalis* é a bactéria com maior relação ao cancro orodigestivo, apresentando uma correlação com o carcinoma espinocefálico e cancro do pâncreas (Hoare et al., 2019).

4.1. Mecanismos que apoiam a relação entre bactérias orais e carcinogénese

Estudos epidemiológicos associam bactérias orais com alguns tipos de cancro e o possível envolvimento na iniciação ou progressão da doença (Whitmore & Lamont, 2014).

A inflamação crónica tem vindo a ser estudada como contributo no desenvolvimento tumoral por meio de modulação do microambiente tumoral. A *P. Gingivalis* e *F. Nucleatum* têm vindo a ser associadas a infeções crónicas com capacidade de invadir e permanecer nas células epiteliais, podendo disseminar-se sistémicamente e causar infeções extra-orais (Whitmore & Lamont, 2014).

Bactérias orais podem participar na carcinogénese através de diferentes mecanismos, podendo inibir a apoptose, ativar a proliferação celular, promover a invasão celular, induzir inflamação crónica e na produção de carcinogéneo (Nieminen et al., 2018).

Tanto a *P. gingivalis* como a *F. nucleatum* podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão do cancro (Whitmore & Lamont, 2014). Para além destas, outros patogénios têm sido associados ao cancro como a, *A. Actinomycetemcomitans* que se correlaciona com maior risco de cancro do pâncreas e a *T. denticola* que foi detetada em carcinomas da língua e cancro do esófago (Hoare et al., 2019).

Embora os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do cancro por bactérias periodontopatogénicas não esteja completamente elucidado, sabe-se que a inflamação local provocada por estas bactérias leva a alterações celulares (Hoare et al., 2019).

Entre todas as espécies periodontopatogénicas encontradas em tecido tumoral só existe informação sobre a potencial ação carcinogénica de algumas delas (Hoare et al., 2019).

4.1.1. *Porphyromonas Gingivalis*

A infeção das células epiteliais por *P. gingivalis* provoca alterações na apoptose e divisão celular através de vários mecanismos. Como é possível observar pela imagem 6 e 7 uma das formas de bloquear a apoptose é através da ativação da via de sinalização JaK1/Akt/Stat3 que controla as vias intrínsecas de apoptose mitocondrial e regula a expressão de diversas proteínas antiapoptóticas (Hoare et al., 2019; Whitmore & Lamont, 2014). Ativa também a via do P13K/AKT, inibe a libertação de citocromo c e redução da expressão de proteínas pró-apoptóticas (Hoare et al., 2019).

A *P. gingivalis* modula a expressão de microRNAs (miRs) e o aumento de miR-203 vai levar a uma inibição do regulador negativo SOCS3 que vai suprimir a apoptose (Figura 6) (Whitmore & Lamont, 2014).

Há diversos fatores virais secretados pela *P.gingivalis* envolvidos na ativação direta da proliferação e inflamação celular, tais como NDK, FimA, e LPS que atuam nas fases

iniciais da carcinogénese e a GroEl e *gingipains* que atuam em fases mais avançadas (Hoare et al., 2019).

O nucleosídeo difosfato quinase (NDK) vai funcionar como ATPase inibindo os mecanismos pró-apoptóticas, ATPdependentes, nas células epiteliais, ao inibir o recetor ATP/P2X7 que controla o sinal de morte celular (Figura 6 e 7) (Whitmore & Lamont, 2014).

A FimA atrasa a progressão do ciclo celular, a supressão de tumores mediada pelo p53 e controla a transição mesenquimal epitelial. A LPS participa na inibição da apoptose e indução da proliferação, efeito associado ao aumento da expressão de TLR4 (Hoare et al., 2019).

A LPS vai ainda ter um efeito na desregulação do p53, apesar de o mecanismo pelo qual marca o p53 necessitar de mais investigação (Whitmore & Lamont, 2014). A GroEL aumentou o volume dos tumores e a taxa de mortalidade em ratos implantados com células da linha do carcinoma do colon (Figura 8) (Hoare et al., 2019).

A *gingipain* ativa o recetor PAR2 e a via PAR2/NFK- κ B que converte a pró-metaloproteínases da matriz 9 (ProMMP9) em metaloproteínases da matriz 9 (MMP-9) e esta vai degradar a membrana e a matriz extracelular permitindo que as células tumorais entrem no sistema linfático e nos vasos sanguíneos levando à disseminação e formação de metástases (Whitmore & Lamont, 2014).

Foi descrito que a MMP-9 tem um papel importante na invasão celular e formação de metástases nas células do carcinoma escamoso oral (Hoare et al., 2019). Para além da via PAR2/NF-KB as vias ERK1/2-Ets1, p38/HSP27, ativadas pela *P. gingivalis*, vão elevar a expressão de ProMMP9 (Whitmore & Lamont, 2014).

Na figura 6 é possível ver que a *P. gingivalis* manipula a atividade ciclina/CDK na fase S do ciclo celular e reduz os níveis da proteína supressora de tumores p53 (Figura 6) (Whitmore & Lamont, 2014).

Por fim a infecção por *P. gingivalis* inibe a atividade da GSK3b, um regulador da transição mesenquimal epitelial, aumentando a proliferação e promovendo a invasão e migração. Outros fatores transcricionais associados à transição mesenquimal epitelial, como a vimentina, MMP-2, MMP-7 e MMP-9 estão aumentados e resultam em elevados níveis de migração celular (Figura 8) (Hoare et al., 2019).

4.1.2. *Fusobacterium Nucleatum*

A *F. nucleatum* apresenta três mecanismos associados à promoção de cancro (Hoare et al., 2019).

O mecanismo da adesina FadA que se liga à E-caderina e ativa a sinalização das B-cateninas levando ao aumento da atividade dos oncogenes das citocinas pró-inflamatórias, ativação das vias pró-carcinogênicas e proliferação das células cancerígenas (Figura 6,7 e 8) (Hoare et al., 2019; Whitmore & Lamont, 2014).

O mecanismo do LPS produzido pelo *F. nucleatum* induz a produção de citocinas inflamatórias nos tecidos gengivais e nos tecidos do colon tais como IL-6, IL-12, IL-17 e TNF-alfa (Hoare et al., 2019). Estas estão envolvidas no controlo celular e vão aumentar a migração e proliferação celular (Whitmore & Lamont, 2014).

O mecanismo da Fap2 diminui a citotoxicidade das células imunitárias favorecendo a progressão das células cancerígenas (Figura 8) (Hoare et al., 2019).

A *F. nucleatum* vai ainda ativar o p38 levando à secreção de MMP-9 e MMP-13, que tal como a MMP-9 tem um papel importante na invasão tumoral e metástases (Figura 7) (Whitmore & Lamont, 2014). Para além destas aumenta ainda a proliferação e capacidade de invasão das células epiteliais promovendo EMT, ativando a sinalização pela NF- κ B e aumentando a produção de IL-6, IL-1 β (Figura 6,7 e 8) (Hoare et al., 2019; Whitmore & Lamont, 2014).

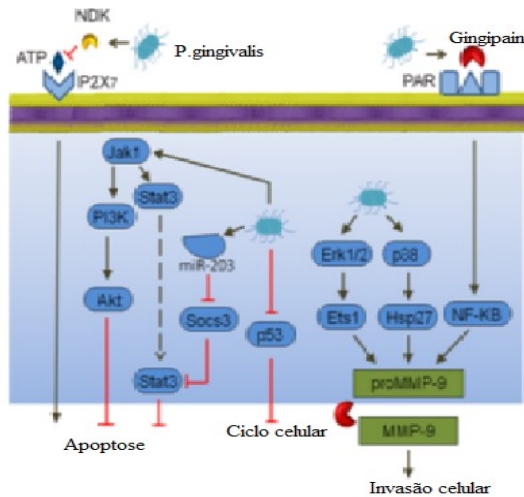


Figura 6. Mecanismos de interação entre a *P. gingivalis* e as células epiteliais que podem produzir um fenótipo oncogênico (Adaptado de Whitmore & Lamont, 2014).

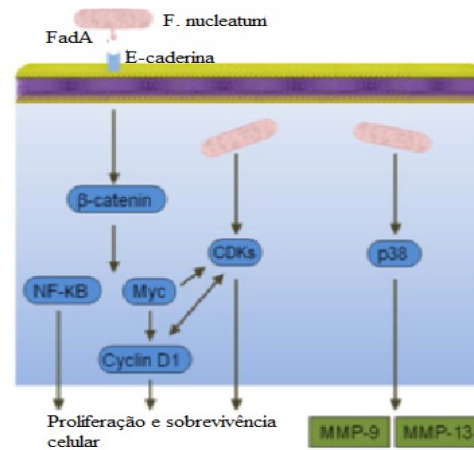


Figura 7. Mecanismos de interação entre a *F. nucleatum* e as células epiteliais que podem produzir um fenótipo oncogênico (Adaptado de Whitmore & Lamont, 2014).

4.1.3. *Treponema denticola*

A *T. denticola* é uma espiroqueta anaeróbia obrigatória, bem caracterizada e frequentemente isolada, que apresenta propriedades altamente invasivas (Nieminen et al., 2018). Esta bactéria foi recentemente detetada em tumores orodigestivos incluindo tumores da língua, esôfago, amígdalas e OSCC (Hoare et al., 2019).

Um dos principais fatores de virulência associado à *T. denticola* é a presença de uma proteinase semelhante a quimiotripsina (Td-(CTLP)). A Td-(CTLP) intervém na degradação de proteínas do hospedeiro, hidrolisa péptidos bioativos, contribui na entrada da *T. denticola* no epitélio e melhora a integração da *T. denticola* no biofilme bacteriano. Além destas funções possui características modeladoras do sistema imunitário, inflamatório e é capaz de conduzir vários tipos de células à apoptose (Nieminen et al., 2018). A CTLP converte ainda pro-MMP-8 e a pro-MMP-9 para as suas formas ativas que estão associadas à formação de metástases na língua, mucosa esofágica, gástrica, pancreática e colorretal (Figura 8) (Hoare et al., 2019).

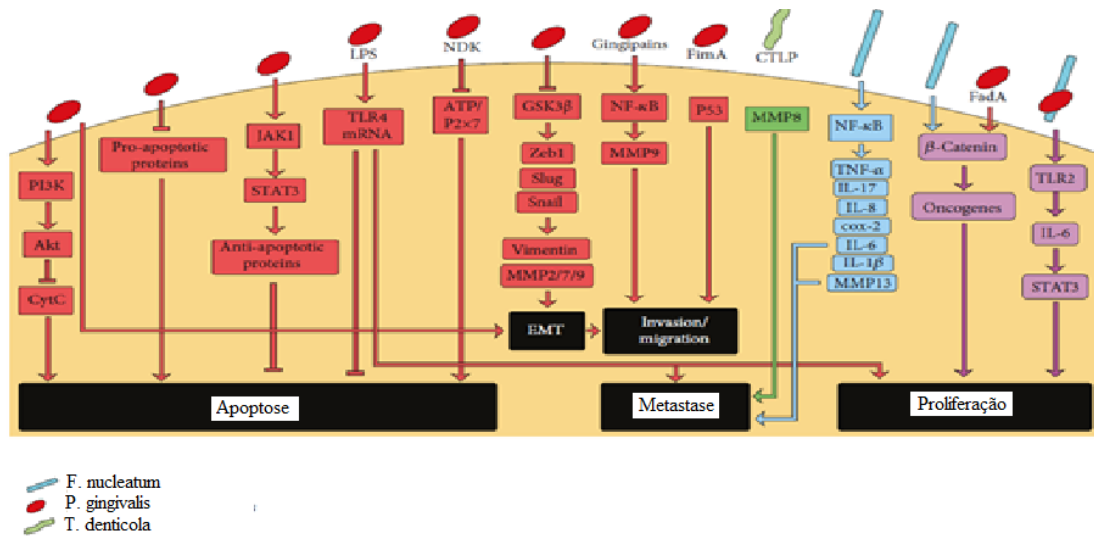


Figura 8. Mecanismos de desenvolvimento do cancro promovidos por bactérias associadas a periodontite (Adaptado de Hoare et al., 2019).

É relevante perceber se estas bactérias atuam de forma sinérgica ou antagônica na ativação das vias inflamatórias associadas ao cancro. Neste contexto foi demonstrado que a infecção das células epiteliais por *P. gingivalis* e *F. nucleatum* desencadeia a via do TLR2 levando à produção de IL-6 e à ativação da STAT3 que estimulam a proliferação celular. A infecção por estas duas bactérias também promove a migração celular, no entanto os mecanismos que poderiam explicar este efeito ainda não se encontram bem definidos (Hoare et al., 2019).

4.2. Associação entre a periodontite e diferentes tipos de cancro do sistema oro digestivo

A periodontite tem sido associada ao cancro oro digestivo através da inflamação crônica gerada na cavidade oral e a mobilização de mediadores inflamatórios para diferentes órgãos, assim como o efeito carcinogênico mediado por bactérias periodontopatogênicas (Hoare et al., 2019).

As bactérias periodontopatogênicas são capazes de colonizar o trato gastrointestinal através de mecanismos como evasão imunitária; sobrevivência intracelular; ruptura da integridade epitelial e fortes propriedades adesivas (Nieminen et al., 2018).

Uma investigação recente realizada por Nieminen et al., (2018) teve como objetivo demonstrar a presença da proteinase produzida pela *T. denticola*, Td-CTLP em tumores orodigestivos e elucidar sobre os possíveis mecanismos para a carcinogénese (Nieminen et al., 2018). A presença de Td-CTLP foi examinada num total de 149 amostras de tumores oro digestivos através de análise imunohistoquímica. Foram analisadas amostras de tecido de carcinomas das células escamosas da língua, amígdalas, esófago e adenocarcinomas do estômago, pâncreas e colon. Estas amostras foram coradas com anticorpo específico para Td-CTLP e recolheram tecido gengival de pacientes com periodontite para controlos positivos de *T. denticola*. Verificaram que a Td-CTLP estava presente na maioria das amostras dos tumores oro digestivos. Como já explicado anteriormente, esta protéase é capaz de converter pro-MMP-8 e -9 nas suas formas ativas e degradar os inibidores da proteinase TIMP-1, TIMP-2 e α -1-antiquimotripsina assim como o componente C1q do complemento (Nieminen et al., 2018).

A expressão de α -1-antiquimotripsina foi reportada em casos de cancro pancreático e gástrico (Koomen et al., 2005). Um estudo recente identificou a presença do componente C1q em cancro gastrointestinal e que a sintetização do componente promove adesão de células cancerígenas, migração e proliferação (Bulla et al., 2016).

Nieminen et al., (2018) comprovaram que a Td-CTLP pode contribuir para a carcinogénese oro digestiva devido à presença da protéase nos tumores e da atividade reguladora de proteínas críticas que apresenta na regulação tumoral e inflamação (Nieminen et al., 2018).

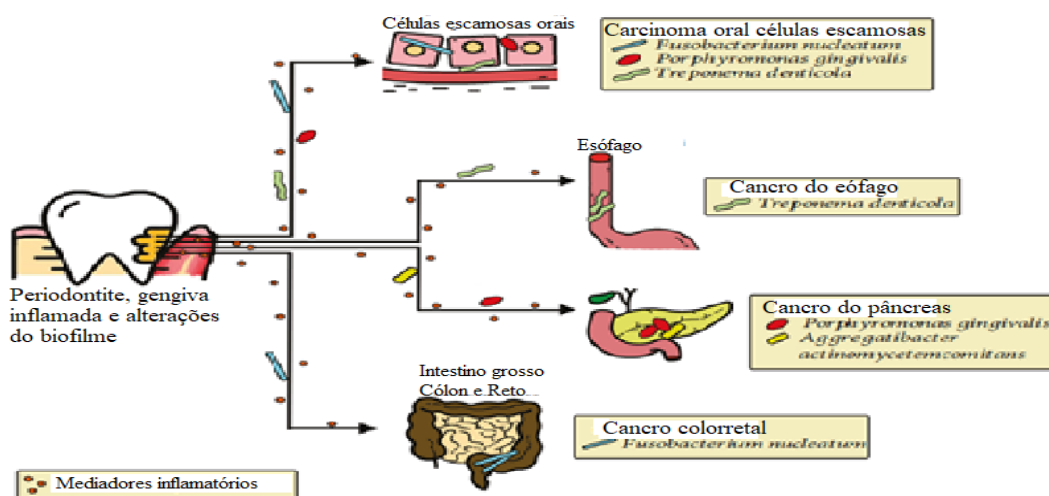


Figura 9. Representação esquemática da mobilização de mediadores inflamatórios para diferentes órgãos e o efeito direto na carcinogénese mediado por bactérias periodontais (Adaptado de Hoare et al., 2019).

4.2.1. Cancro oral / Carcinoma oral de células escamosas

Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que as bactérias *F. nucleatum* e *P. gingivalis* participam na carcinogênese oral (Nieminen et al., 2018).

Uma metanálise que incluiu 3183 indivíduos demonstrou que pacientes com DP têm maior suscetibilidade para o desenvolvimento de cancro oral (Bui et al., 2019).

O carcinoma oral das células escamosas (CCE) é uma lesão maligna comum. Constitui em cerca de 90% dos câncros orais pertencendo aos 10 tipos de cancro mais comuns em todo o mundo. São diagnosticados a cada ano em todo mundo cerca de 350,000 a 400,000 novos casos. Dos fatores de risco associados ao cancro oral inclui-se o tabaco, álcool, doenças sistêmicas, diabetes, síndrome metabólico e infecção crônica (Olsen & Yilmaz, 2019; Shin, Choung, Lee, Rhyu, & Kim, 2019).

Foram observados níveis significativamente elevados de *P. gingivalis* em pacientes com carcinoma oral das células escamosas. O potencial papel dos agentes patogênicos periodontais na indução do cancro foi confirmado através de um estudo químico *in vivo* de carcinogênese oral, que demonstrou que a *P. gingivalis* e *F. nucleatum* estimulam a tumorigênese (Bui et al., 2019).

Um estudo *in vivo* realizado em ratos que associa a periodontite com a tumorigênese oral demonstrou que a inflamação crônica induzida por *P. gingivalis* e *F. nucleatum* juntas com administração de um carcinogêneo oral 4-nitroquinolina-1-óxido (4NQO) promove a transformação das células orais escamosas carcinogênicas e aumenta o sinal de transdução da IL-6, que ativa o fator de transcrição STAT3. Este por sua vez induz o crescimento e invasão das células orais escamosas carcinogênicas. Os resultados obtidos estão em concordância com outros estudos confirmam que a IL-6 e a atividade STAT3 são pró-tumorigênicos (Bui et al., 2019; Olsen & Yilmaz, 2019).

Outro estudo demonstrou que a exposição prolongada a *P. gingivalis* aumenta a agressividade de células orais cancerígenas via alterações na transição epitélio-mesenquima. Patogênicos orais como *P. gingivalis* e *F. nucleatum* apresentam uma correlação positiva no desenvolvimento de cancro oral sugerindo que podem ser

biomarcadores nos estágios iniciais da doença ou mesmo indicadores para tomada de uma ação preventiva (Bui et al., 2019).

4.2.2. Cancro esófago

O cancro do esófago é o oitavo mais comum e a sexta principal causa de morte por cancro em todo o mundo (Olsen & Yilmaz, 2019).

Cada vez mais os estudos realizados apontam para uma relação positiva entre a DP e a saúde geral e a potencial contribuição dos microrganismos no desenvolvimento de cancro esofágico. A presença de *P. gingivalis* e *T. forsythia* associadas à DP indicam a existência de resposta inflamatória sistémica. A *P. gingivalis* foi associada a mecanismos tumorigénicos na cavidade oral e desta forma pensa-se que existe uma elevada probabilidade da inflamação causada pela bactéria possa influenciar o desenvolvimento de cancro do esófago (Malinowski et al., 2019).

Gao et al., (2016) através de análise imunohistoquímica de carcinomas do esófago detetaram uma taxa de 61% de *P. gingivalis*, 12% nos tecidos adjacentes e nulo na mucosa normal. Observaram a presença de *gingipain* (lisina) específica e 16S rDNA da *P. gingivalis* e níveis séricos de Imunoglobulinas A e G significativamente mais elevadas no carcinoma esofágico em comparação com esofagite e um grupo controlo saudável. Os resultados deste estudo implicam a *P. gingivalis* na patogénese do cancro esofágico e a presença combinada de biomarcadores como as imunoglobulinas é melhor do que um único marcador no diagnóstico (Olsen & Yilmaz, 2019).

Em 2001 um estudo realizado pela ABNET na China, com uma amostra de 28.868 participantes observaram que uma má higiene oral representa um risco elevado de desenvolver cancro do esófago e gástrico (Malinowski et al., 2019).

Uma investigação realizada nos últimos dez anos na Universidade de Nova York no Centro de investigação do Cancro protagonizada por Ahn et al., (2012) analisaram o microbioma oral de 122,000 pacientes e constataram que a presença de *T. forsythia* e *P. gingivalis* estava relacionada com maior risco de adenocarcinoma e carcinoma do esófago (Malinowski et al., 2019).

Peters et al., (2017) realizaram um estudo prospetivo agrupado em dois coortes, que consistiu na marcação da sequência de 16S rRNA de bactérias orais a partir de amostras proveniente de bochechos e concluíram que as bactérias orais podem refletir um potencial risco para o desenvolvimento de cancro esofágico. A abundância de *P. gingivalis* está associada a maior risco de carcinoma esofágico e a *T. forsythia* a um maior risco de adenocarcinoma do esófago. A *P. gingivalis* foi também associada a metástases nos gânglios linfáticos, concomitante com a redução do tempo de vida (Olsen & Yilmaz, 2019).

Os biomarcadores séricos da *P. gingivalis* podem ser importantes na deteção do cancro do esófago num estágio inicial e melhorar o diagnóstico e prognóstico (Olsen & Yilmaz, 2019).

4.2.3. Cancro pâncreas

Em 2012 cerca de 338.000 mil pessoas tinham cancro do pâncreas o que o tornou o 11º cancro mais comum, com maior taxa de incidência e mortalidade em países desenvolvidos. Associações entre a relação do biofilme oral, cancro do pâncreas e pancreatite crónica têm vindo a ser analisadas, apresentando uma relação positiva (Olsen & Yilmaz, 2019).

A DP e a *P. gingivalis* podem representar um papel importante no desenvolvimento de cancro pancreático. Os periodontopatogénios podem contribuir de forma isolada ou combinada com outros fatores de risco como o tabaco, obesidade e genética (Olsen & Yilmaz, 2019). A inflamação tem sido considerada o fator principal quando se pretende relacionar o cancro do pâncreas com a DP (Fitzpatrick & Katz, 2010).

Chang et al., (2016) analisaram a presença de cancro do pâncreas com base em duas amostras do instituto *National Health Insurance Research Database of Taiwan*, uma amostra de 139 805 indivíduos com DP e 75 085 sem DP. Nos doentes com mais de 65 anos, a DP foi considerada um fator de risco independente para cancro do pâncreas (Chang, Tsai, Chen, & Shan, 2016).

Um estudo prospetivo a 10 anos agrupado com um estudo caso-controlo recente demonstrou que a presença de *P. gingivalis* e *A. Actinomycetemcomitans*, Fusobactérias e *Leptotrichia* estavam relacionadas com um aumento do risco de cancro pancreático. O estudo baseou-se em amostras de bochechos orais de 361 indivíduos com adenocarcinomas do pâncreas e um grupo controlo de 371 indivíduos. Foi apurado que o microbioma oral pode desempenhar um papel na etiologia do cancro pancreático. Os participantes com *P. gingivalis* apresentaram um risco de 59% de desenvolver cancro em comparação com o grupo controlo identificado sem a bactéria e participantes com presença de *A. actinomycetemcomitans* apresentaram um risco de 50%. Observaram que ocorreu disbiose do microbioma oral precedido de desenvolvimento de cancro (Olsen & Yilmaz, 2019).

Na Europa um estudo caso-controlo agrupado com estudo de coorte realizado envolveu 404 casos de cancro pancreático e um grupo de controlo de 410 indivíduos com níveis elevados de anticorpos IgG(>200 ng/mL) contra a ATCC 53978 da *P. gingivalis*. Esta bactéria está fortemente associada à destruição do periodonto e apresentaram 2 vezes maior risco para desenvolver cancro do pâncreas depois de ajustar os fatores de risco conhecidos e quando comparados com o grupo com menor nível de anticorpos (≤ 200 ng/mL) (Olsen & Yilmaz, 2019).

A partir da recolha de informação através dos estudos realizados é plausível concluir que a *P. gingivalis* possa contribuir para a carcinogénese pancreática (Olsen & Yilmaz, 2019).

Anh et al., (2012) encontraram no estudo NHANES III (*National health and nutrition examination survey*) que a periodontite clinicamente diagnosticada pode aumentar em 3 vezes o risco da mortalidade por cancro oro digestivo (Olsen & Yilmaz, 2019).

4.2.4. Cancro colorretal

O carcinoma colorretal é o cancro gastrointestinal mais comum e a quarta principal causa de morte em todo o mundo. A bactéria *F. nucleatum* tem vindo a ser associada ao cancro colorretal presente no microbioma intestinal de pacientes com carcinoma colorretal (Bui et al., 2019; Hussan, Clinton, Roberts, & Bailey, 2017).

Investigações realizadas têm vindo a pesquisar sobre o papel da *F. nucleatum* na promoção da carcinogénese colorretal (Nieminen et al., 2018). Num estudo realizado com tecido recolhido de 130 amostras de carcinomas colorretal, foi detetado a presença de bactérias gram-negativas nas referidas amostras. A *F. nucleatum* foi encontrada em grande número em adenomas do cólon e em amostras de fezes de pacientes com carcinoma colorretal quando comparado com pacientes sem a referida patologia. Foi analisado a tumorigénese intestinal em ratos, na presença de *F. nucleatum* e observaram um aumento da multiplicidade e o recrutamento seletivo de células tumorais mieloides que induzem a progressão tumoral (Bui et al., 2019).

A *F. nucleatum* consegue alterar a composição da microbiota do lúmen intestinal, promover a secreção de citocinas e ativar as vias da tumorigénese como demonstrado em estudos com modelos animais com carcinoma colorretal. Os dados recolhidos de estudos indicam que a *F. nucleatum* promove um ambiente pro-inflamatório que pode contribuir para a progressão de adenomas e carcinomas colorretais (Bui et al., 2019).

5. Doença periodontal e Diabetes

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica caracterizada por uma persistente instabilidade de níveis de glicose no sangue, podendo surgir níveis de glicémia elevados, designado por hiperglicemia, que surge frequentemente ou níveis baixos de glicémia designado por hipoglicémia (Cervino et al., 2019). A hiperglicémia surge como consequência de um defeito das células β do pâncreas produtoras de insulina (Bui et al., 2019; Herrera Pombo et al., 2013).

A insulina é uma hormona produzida nos Ilhéus de Langerhans do pâncreas essencial para o metabolismo da glicose. Os açúcares simples e complexos provenientes da alimentação são processados durante a digestão e são a principal fonte de energia para os músculos e órgãos. A insulina representa um papel de extrema importância porque é necessária para a entrada dos açúcares nas células e serem usados como fonte de energia (Cervino et al., 2019).

A sintomatologia da diabetes caracteriza-se por poliúria (produção excessiva de urina), polidipsia (abundante ingestão de água) e polifagia (fome excessiva). A DM caracteriza-se por elevadas concentrações de glicose no sangue que por sua vez é causada pela total ou parcial ausência de insulina no organismo, a insulina atua de forma a diminuir as concentrações de glicose no sangue (Cervino et al., 2019).

Segundo a *Organização Mundial de Saúde* a *Associação Americana de Diabetes* a DM pode ser diagnosticada com base em duas medições consecutivas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e quando nestas medições o valor da HbA1c for igual ou superior a 6.5% (Milhem, July, Elhamdani, & BenHamed, 2019). A hemoglobina glicosilada reflete a média de glicose no sangue dos últimos três meses que antecedem a análise. Ensaio clínicos demonstram que a avaliação da HbA1c melhora o controle glicêmico. Para além desta análise o paciente diabético faz automonitorização da glicose, a automonitorização em indivíduos que tomam insulina permite a autogestão de medicação e ajustes se necessário, a automonitorização é importante porque permite avaliar a eficácia terapêutica (Care & Suppl, 2019).

Estima-se que a percentagem de diabéticos em todo o Mundo sejam cerca de 5% e que 90% da população diabética é portadora de DM tipo 2. *Organização Mundial de Saúde* estima que em países como EUA, Médio Oriente e Asia a prevalência da DM será elevada e prevê-se um aumento moderado na Europa. Em 2030 estima-se que mais de 360 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença (Cervino et al., 2019).

São conhecidos dois tipos de diabetes, a DM tipo 1 resulta da ação autoimune que destrói as células dos ilhéus pancreáticos produtoras de insulina e esta destruição leva à perda de produção de insulina e a DM tipo 2 que se caracteriza pela diminuição da produção de insulina, podendo em alguns casos ocorrer a combinação das duas. Esta patologia pode afetar adultos, adolescentes e crianças (Bui et al., 2019; Roy, Gastaldi, Courvoisier, Mombelli, & Giannopoulou, 2019).

A diabetes pode originar algumas patologias que podem surgir em diferentes zonas do corpo. Entre as complicações da DM estão as macroangiopatias como aterosclerose, úlceras, síndrome do canal cárpico, glaucoma, neuropatias, cataratas, infeções orais,

infecções dermatológicas e periodontopatias, e as microangiopatias, como nefropatias, retinopatias e neuropatias. Esta condição aumenta a suscetibilidade de desenvolver infecções em diferentes partes do corpo incluindo a cavidade oral uma vez que existe uma predisposição para desenvolver periodontopatias (Bui et al., 2019; Cervino et al., 2019; Sun et al., 2018).

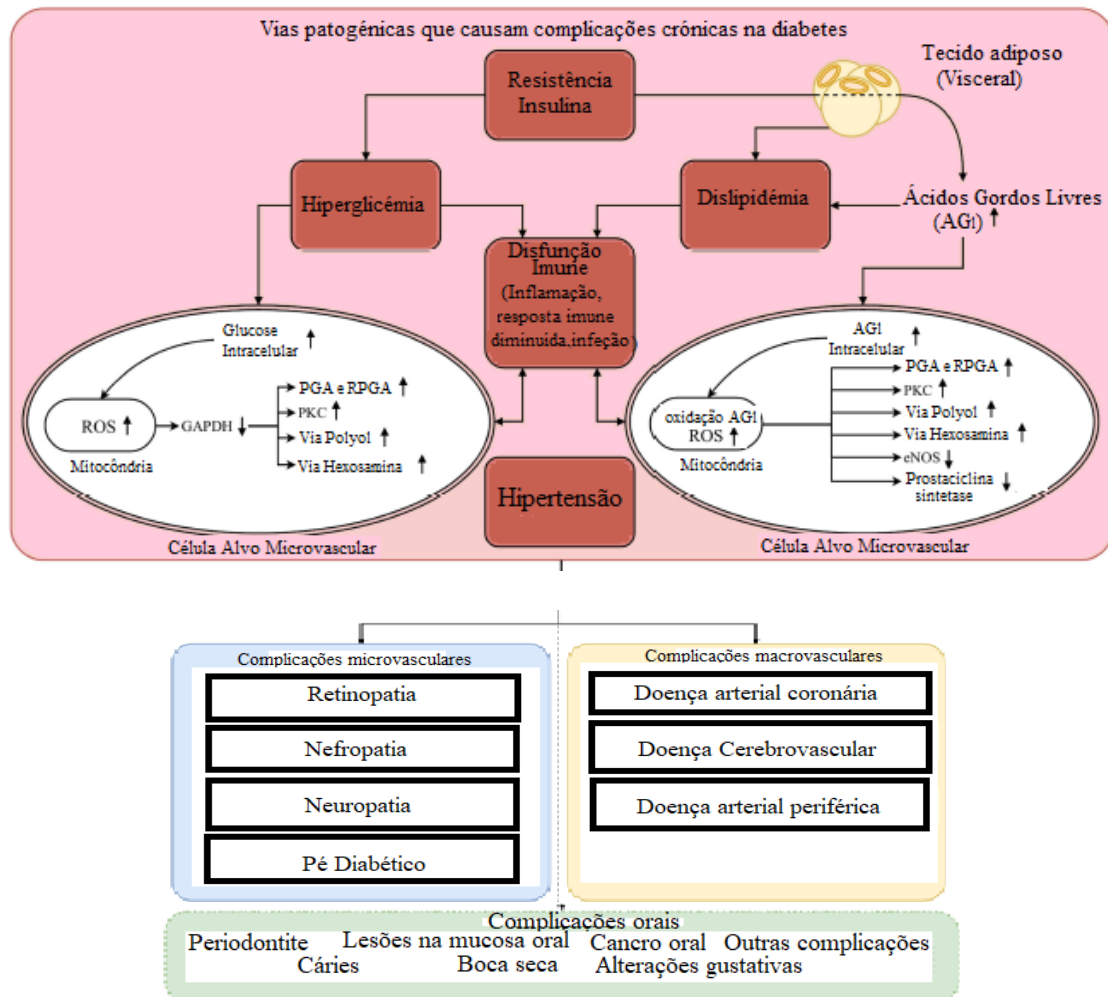


Figura 10. Esquema representativo da patogênese entre as diferentes patologias derivadas da diabetes. Óxido Nítrico sintetase endotelial (eNOS), Ácidos gordos livres (AGL), Glicerol 3-fosfato desidrogenase (GPDH), membrana basal glomerular (MBG), proteína quinase C (PKC), produtos avançados da glicose (PGAs), espécies reativas de oxigênio (ROS- *Reactive Oxygen Species*) (Adapado de Verhulst, Loos, Gerdes, & Teeuw, 2019) .

A destruição das células β do pâncreas na DM tipo 1 e a resistência à insulina na DM tipo 2 resultam em hiperglicemia. O aumento da glicose células endoteliais dos vasos sanguíneos resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Sun et al., 2018; Verhulst et al., 2019). Nas mitocôndrias, o aumento de ROS inibe a ação da enzima Glicerol 3-Fosfato Desidrogenase (GPDH) consequentemente as quatro vias patogênicas

ficam ativas e surgem danos teciduais: a via Polyol, a via PGAs/RPGAs, via PKC e a Hexosamina (Figura 10) (Verhulst et al., 2019).

A resistência à insulina e a abundância de tecido adiposo visceral resulta num aumento de fluxo de ácidos gordos livres que entram na corrente sanguínea, isto aumenta a produção e libertação de VLDL no fígado, causando dislipidemia. O aumento do fluxo de ácidos gordos livres nas células arteriais devido á resistência da insulina, aumenta a oxidação destes nas mitocôndrias induzindo a produção de ROS e subsequentemente ocorre a ativação das vias patogénicas e diminui a regulação de enzimas protetoras como o óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e a prostaciclina sintetase. Este processo resulta num aumento de vasoconstrição, inflamação e alterações pró-coagulantes nas células arteriais favorecendo a aterosclerose que é a principal causa de DCV. A resistência à insulina e o fluxo de ácidos gordos contribuem na patogénese de complicações macrovasculares (Figura 10) (Verhulst et al., 2019).

A hipertensão ativa as células endoteliais esta ativação reflete-se num aumento de moléculas de adesão como a E-selectina e *Vascular Cells Adhesion Molecule 1* (VCAM-1), as moléculas de adesão induzem uma resposta inflamatória e reduzem a disponibilidade de óxido nítrico causando vasoconstrição (Figura 10) (Verhulst et al., 2019).

Da ativação destas vias e dos processos relacionados advêm efeitos nocivos. O aumento da glicose no sangue e uma resposta imune alterada predispõem o aumento de ocorrência de infeções. A disfunção imune tem um papel fundamental no desenvolvimento das diferentes patologias que podem surgir associadas á diabetes (Figura 10) (Herrera Pombo et al., 2013; Preshaw et al., 2012; Verhulst et al., 2019).

Do ponto de vista epidemiológico a DM causa efeitos adversos para a saúde periodontal. Vários estudos têm tentado esclarecer a relação causal entre a DM e a periodontite entre eles, estudos que demonstram alterações vasculares nos tecidos gengivais como o espessamento da membrana basal, angiogénese e aumento da pressão osmótica nos tecidos. Isto reforça a ideia de que a DM pode afetar os tecidos periodontais da mesma forma que afeta os tecidos retinianos, neural e renal, essencialmente através de danos vasculares (Preshaw et al., 2012).

Indivíduos diabéticos apresentam um risco de DP três vezes maior do que indivíduos não diabéticos, num estudo realizado foi diagnosticado periodontite em 58% dos pacientes diabéticos tipo 1 em comparação com 15% de indivíduos não diabéticos (Bui et al., 2019).

5.1. Relação patogénica entre a periodontite a diabetes

A DM é um fator com impacto significativo na prevalência, severidade e progressão da periodontite. (Roy et al., 2019) A relação entre a diabetes e a DP é bidirecional, a periodontite interfere no controlo da glicémia e a diabetes representa um fator de risco para a DP (Bui et al., 2019; Hegde & Awan, 2019).

A inflamação é a característica comum entre a diabetes e a periodontite (Herrera Pombo et al., 2013; Preshaw et al., 2012). A infeção crónica associada à periodontite pode levar a uma exacerbada e desregulada resposta inflamatória que resulta no mau funcionamento do metabolismo glucídico aumentando as necessidades de insulina. Indivíduos com infeções virais e bacterianas agudas demonstraram resistência a insulina. A infeção por *P. gingivalis* diminui a função vascular gengival e aumenta a resistência à insulina esta relação foi observada num estudo realizado com animais diabéticos (Bui et al., 2019).

Tanto a DM tipo 1 e a DM tipo 2 os níveis de marcadores sistémicos inflamatórios são elevados. A inflamação na diabetes contribui para complicações microvasculares e macrovasculares, e a hiperglicémia pode ativar diferentes vias que levam ao aumento da inflamação, do stress oxidativo e apoptose (Bui et al., 2019; Preshaw et al., 2012; Roy et al., 2019). Níveis elevados de IL-6 e TNF- α têm sido associados a diabetes e a obesidade e níveis séricos elevados de IL-6 e PCR ao risco de desenvolver DM tipo 2. A PCR também tem vindo a ser associada à resistência de insulina, DM tipo 2 e DCV (Preshaw et al., 2012).

Níveis séricos elevados de IL-6 e PCR são característicos da periodontite. A inflamação sistémica associada à periodontite pode influenciar a diabetes (Preshaw et al., 2012). Os marcadores pró-inflamatórios elevados presentes na DP podem levar à resistência da insulina podendo levar à hiperglicemia e a diabetes tipo 2 (Hegde & Awan, 2019). As adipocitocinas podem contribuir para a suscetibilidade da periodontite e da diabetes e as

propriedades pró-inflamatórias da leptina podem aumentar a desregulação da inflamação periodontal em pessoas obesas e/ou diabéticos tipo 2 (Preshaw et al., 2012).

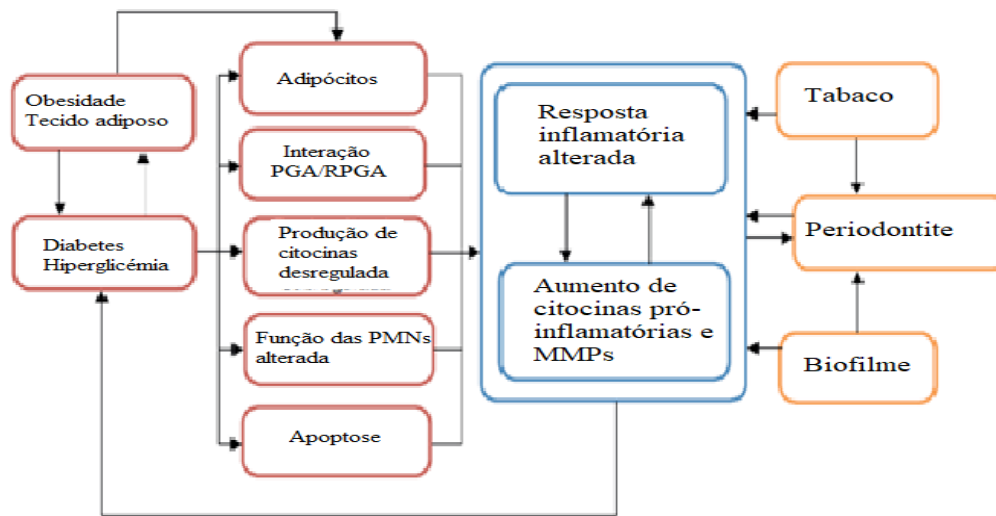


Figura 11. Esquema representativo dos mecanismos patogênicos entre a periodontite e a diabetes (Adaptado de Preshaw et al., 2012).

A relação bidirecional da periodontite e da diabetes centra-se na resposta inflamatória desregulada e na hiperglicémia característica da diabetes e que tem uma influência danosa em áreas distintas do organismo incluindo os tecidos periodontais, devido aos efeitos pró-inflamatórios (Preshaw et al., 2012).

A hiperglicémia leva à deposição de produtos finais da glicosilação avançada (PGAs) (Bui et al., 2019; Roy et al., 2019) nos tecidos periodontais e em diferentes locais do corpo, estes produtos ligam-se aos recetores de produtos finais da glicosilação avançada (RPGAs). A ligação dos PGAs aos recetores resulta na libertação de citocinas locais que dão origem a respostas inflamatórias desreguladas. A função dos neutrófilos encontra-se alterada na diabetes, esta alteração resulta num aumento respiratório repentino e alterações na apoptose, provocando destruição dos tecidos periodontais. A produção local de citocinas nos tecidos periodontais pode afetar o controlo da glicemia devido à exposição sistémica e influenciar a sinalização da insulina. Estes fatores combinados contribuem para respostas inflamatórias desreguladas que se desenvolvem a partir dos tecidos periodontais em resposta a alterações crónicas induzidas por bactérias periodontais, estes fatores podem ainda ser exacerbados quando associado ao tabagismo (Figura 11) (Herrera Pombo et al., 2013; Preshaw et al., 2012).

5.2. Evidência Epidemiológica

No estudo de coorte retrospectivo realizado por Sun et al., 2019 que contou com a participação de 4248 diabéticos tipo 1 e um grupo controle de 16991 participantes sem diabetes, avaliaram a possível relação entre DM tipo 1 e as DP. Estes concluíram que os diabéticos tipo 1 têm maior risco de desenvolver gengivite e periodontite e verificaram que o aumento de consultas de urgência e hospitalização relacionada com a DM tipo 1 é proporcional ao risco de desenvolver DP (Sun et al., 2018).

Uma meta-análise realizada num intervalo de 3 meses sugere que o tratamento periodontal conduz à melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2 (Bui et al., 2019).

A HbA1 elevada está associada à destruição periodontal e o controlo da glicémia aparenta ser o principal fator na perda de tecido de suporte periodontal e consequente perda de dentes. A HbA1 com valor superior a 7,0% parece determinar se um diabético tem elevado risco de desenvolver DP. Numa revisão sistemática recente sobre os níveis de HbA1 concluíram que os níveis de HbA1 de pacientes diabéticos reduziram em 0.46% a seguir ao tratamento periodontal (Reilly, Johnston, & Culshaw, 2019).

Demmer et al., (2012) realizaram um estudo de coorte prospetivo, com o objetivo de explorar a associação da etiologia da diabetes e o controlo glicémico como fatores de alteração dos tecidos periodontais num período de 5 anos. Contaram com uma amostra de 2626 participantes que foram organizados em seis grupos, grupo 1 indivíduos sem diabetes, grupo 2 indivíduos internados com DM tipo 2, grupo 3 indivíduos com DM tipo 2 descontrolada, grupo 4 indivíduos com DM tipo 2 controlada, grupo 5 indivíduos com DM tipo 1 descontrolada e grupo 6 indivíduos com DM tipo 1 controlada. Concluíram que os indivíduos com DM tipo 2 descontrolada, têm um aumento significativo na profundidade de bolsas periodontais quando comparados com o grupo controlo saudável e que os indivíduos com DM tipo 1 e tipo 2 com diabetes descontrolada têm um aumento significativo de perda de inserção periodontal quando comparados com o grupo controlo saudável (Demmer et al., 2012)

Estes estudos destacam a importância do controle glicêmico em indivíduos com periodontite e que o tratamento periodontal pode influenciar positivamente a diabetes (Reilly et al., 2019).

6. Doença Periodontal e a Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva caracterizada por comprometimento irreversível da memória, que afeta a linguagem, raciocínio a capacidade de aprendizagem e que culmina com a morte (Bui et al., 2019). Projeções recentes indicam que 1 em cada 85 indivíduos vão ser diagnosticados com DA no ano de 2050 (Chen, Wu, & Chang, 2017).

Dados neuropatológicos indicam que indivíduos com DA apresentam atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas que envolvem vários sistemas de neurotransmissão (Falco, Cukierman, Hauser-Davis, & Rey, 2015).

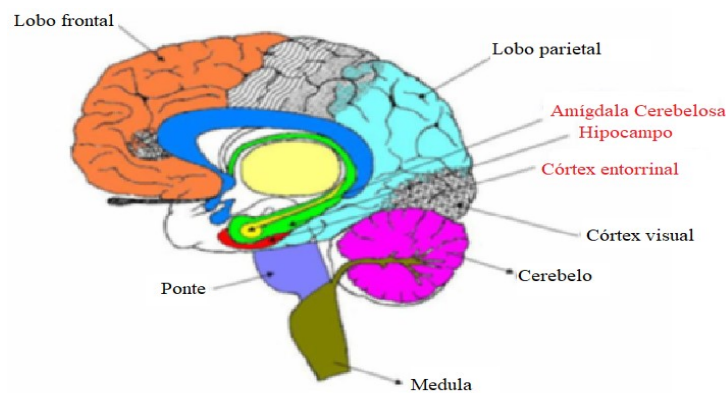


Figura 12. Esquema representativo das zonas do cérebro mais afetadas nos indivíduos com doença de Alzheimer, indicadas a vermelho (Falco et al., 2015).

Os LPS bacterianos são um fator virulento capazes de induzir uma resposta imune. A detecção de LPS em amostras de tecido cerebral foram associados a uma resposta inflamatória a nível cerebral, caracterizada pela ativação da microglia. A microglia induz reações pró-inflamatórias e pró-amiloidogénicas nas células cerebrais. A presença crónica de LPS proveniente de bactérias periodontopatogénicas associadas à DP pode representar um risco para a função das células cerebrais (Figura 12) (Díaz-Zúñiga et al., 2019).

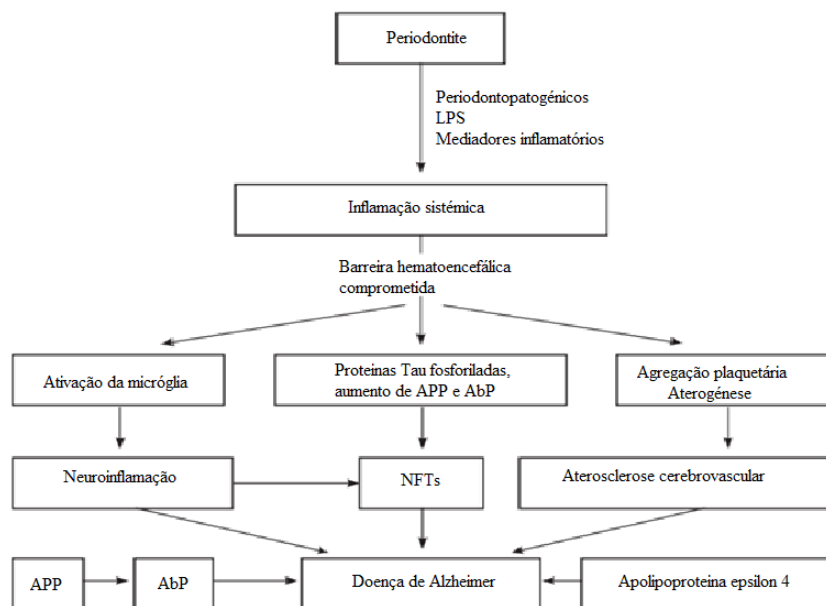


Figura 13. Esquema representativo de diferentes vias na patogênese da doença de Alzheimer (Adaptado de Gurav, 2014a).

Indivíduos com DA apresentam agregados extracelulares filamentosos formados por proteínas β -amiloide e placas neurofibrilares intraneuronais formadas principalmente por proteínas tau. As proteínas β -amiloide e as proteínas tau, encontram-se essencialmente localizadas nas amígdalas cerebelosas, no hipocampo e no córtex entorrinal do lóbulo temporal, as zonas menos afetadas são os lobos parietais e frontais do córtex associativo (Figura 13) (Falco et al., 2015).

O declínio cognitivo tem vindo a ser relacionado à formação de proteínas β -amiloide um sinapto-tóxico e a hiperfosforilação de proteínas tau, encontradas em regiões associadas às funções cognitivas. A resposta imune inata tenta eliminar os sinapto-tóxicos e as proteínas tau, mas estes têm uma ação danosa direta nos tecidos cerebrais, agravando a neurodegeneração (Bui et al., 2019; Gurav, 2014a).

As proteínas β -amiloides insolúveis derivam da clivagem proteolítica do precursor de proteínas amiloides (APP), exercem efeitos nas células endoteliais neurovasculares, por ação direta ou induzindo a inflamação local e ambos desempenham um papel importante na patogênese da DA (Figura 13) (Falco et al., 2015; Gurav, 2014a; Singhrao & Olsen, 2019).

As placas intraneuronais neurofibrilares (NFTs) são constituídas por proteínas tau, estas proteínas são responsáveis pela estabilidade dos microtúbulos nos neurónios, quando sofrem fosforilação tornam-se insolúveis e com baixa afinidade para os microtúbulos comprometendo a estabilização destes, conduzindo a disfunção sináptica e a neurodegeneração. A hiperfosforilação das proteínas tau acontece como resultado de inflamação, stress oxidativo, aumento da regulação de quinases e diminuição da regulação de fosfatases (Figura 13) (Gurav, 2014a).

As apolipoproteínas são um componente major das lipoproteínas circulantes que se ligam aos recetores apolipoproteínas E (ApoE) mediando a eliminação das lipoproteínas do sangue. A secreção das ApoE ocorrem a nível sanguíneo e no cérebro essencialmente ao nível dos astrócitos e da microglia (Huang, Zhou, Nabet, Wernig, & Südhof, 2019; Jones & Rebeck, 2019).

Existem três tipos de variações genéticas da ApoE, a ApoE2, ApoE3 e ApoE4. A ApoE que apresenta maior risco na patogénese da DA é a ApoE4 (Huang et al., 2019; Jones & Rebeck, 2019).

Estudos sugerem que a ApoE4 induz a desregulação das funções da microglia e impede os astrócitos de eliminar as proteínas β -amiloides, consequentemente aumentam o agregado destes neurotóxicos que aumentam a resposta inflamatória, esta resposta relaciona-se com o risco de desenvolver DA (Figura 13) (Huang et al., 2019; Jones & Rebeck, 2019).

A periodontite e DA apresentam um denominador comum que as relaciona, a inflamação crónica. A inflamação crónica leva a ativação das células da microglia, células imunes no cérebro, estas células ativadas produzem níveis elevados de citocinas inflamatórias sendo indicativo de DA, esta reação relaciona-se com a neuroinflamação (Figura 13) (Bui et al., 2019; Hashioka et al., 2019).

O conceito de neuroinflamação foi proposto inicialmente associado a distúrbios neurodegenerativos em 1980 com base em duas descobertas históricas. A primeira descoberta foi a identificação imunohistoquímica de células da micróglia ativadas associadas a lesões no cérebro na DA. A segunda foi a constatação através de estudos

epidemiológicos de doentes com artrite reumatoide que faziam terapêutica regular com anti-inflamatórios e que apresentam menor risco de DA (Hashioka et al., 2019).

Além da DA, a neuroinflamação tornou-se uma característica comum entre alguns distúrbios neurodegenerativos como doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica (Hashioka et al., 2019).

6.1. Mecanismos entre bactérias periodontopatogênicas e neuroinflamação

A neuroinflamação pode ser considerada o fator patogénico entre a periodontite e desordens neuropsiquiátricas como a DA. Os três mecanismos biológicos pelos quais a periodontite se relaciona com a neuroinflamação encontram-se representados na figura 14 (Hashioka et al., 2019).

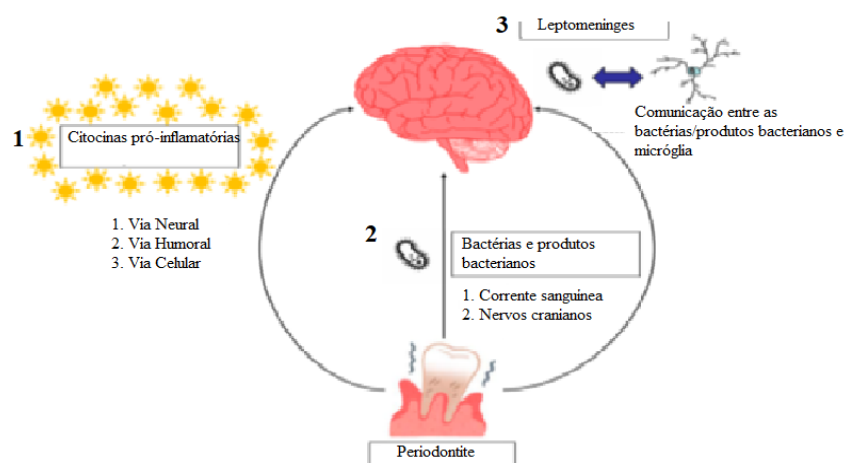


Figura 14. Esquema dos possíveis mecanismos entre bactérias periodontopatogênicas e a neuroinflamação (Adaptado de Hashioka et al., 2019).

A neuroinflamação pode ser causada por citocinas pró-inflamatórias periféricas oriundas da inflamação sistémica induzida pela DP sem que ocorra contato direto de periodontopatogénios com o tecido cerebral através de três vias, a via neural, a via humoral e a via celular (Figura 14 - 1) (Hashioka et al., 2019).

Na via neural as citocinas sistémicas ativam diretamente os nervos aferentes como o nervo vago, através de sinais atingem projeções das via neurais, inicialmente o núcleo do trato solitário e subsequentemente os núcleos hipotalâmicos. O nervo craniano, olfatório e trigêmeo também podem ser uma porta de entrada dos periodontopatogénios para o

cérebro. Foi detectado a presença de Treponemas nos gânglios do trigêmeo consistente com a possibilidade de entrada por via neural (Figura 14-1) (Hashioka et al., 2019).

A via humoral envolve o plexo coroide e os órgãos circunventriculares que apresentam uma barreira hematoencefálica descontínua. Estas regiões descontínuas da barreira podem ser pontos de acesso de entrada das citocinas pró-inflamatórias permitindo a difusão para o parênquima cerebral através do aumento do volume e das vias de sinalização, estas reações alteram funções cerebrais (Figura 14-1) (Hashioka et al., 2019).

A via celular implica a associação entre inflamação sistêmica, a ativação das células endoteliais e o aumento dos monócitos circulantes. As citocinas pró-inflamatórias ativam as células endoteliais que expressam receptores para TNF- α e IL-1- β que por sua vez sinalizam os macrófagos que se encontram localizados junto as células endoteliais. Estes macrófagos comunicam com as células da microglia e levam a ativação destas células. A ativação microglial leva a formação de citocinas pró-inflamatórias, proteases e quimiocinas incluindo a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), esta proteína é responsável pelo recrutamento de monócitos para o córtex motor, hipocampo e regiões dos gânglios basais, estas áreas do cérebro estão envolvidas no controle de comportamento (Figura 14-1) (Hashioka et al., 2019).

As bactérias periodontopatogênicas e os produtos bacterianos podem entrar diretamente para o cérebro através dos vasos sanguíneos ou através dos nervos cranianos. Na periodontite as bolsas periodontais contêm infiltrado bacteriano que formam biofilmes, estas bactérias são capazes de invadir o epitélio da bolsa e entrar em circulação. Um estudo demonstrou que as LPS são capazes de deteriorar as barreiras hematoencefálicas aumentando a permeabilidade através da ativação de MMPs (Figura 14-2) (Hashioka et al., 2019).

O DNA da *P. gingivalis* foi identificado no cérebro de ratos infetados na cavidade oral com esta bactéria, num estudo realizado através de análise da reação em cadeia da polimerase, foi possível observar a presença de LPS derivados da *P. gingivalis* no cérebro de ratos com DA. As bactérias também podem entrar no cérebro através de órgãos circunventriculares e o plexo coroide. Qualquer que seja a via de entrada a presença de

bactérias e de produtos derivados destas pode resultar na ativação das células da microglia por inflamação (Figura 14-2) (Hashioka et al., 2019)

As leptomeninges cobrem a superfície do parênquima cerebral, constituem uma barreira física entre o líquido cefalorraquidiano e o sangue e podem ser um local de passagem das bactérias periodontopatogénicas. As células leptomeníngeas expressam Recetores *Toll-like* (TLRs) 2 e 4 que são recetores para os LPS da *P. gingivalis*, as células leptomeníngeas podem ser ativadas através da entrada em circulação do LPS bacteriano e consequentemente produzir citocinas pró-inflamatórias para o cérebro. As citocinas ativam a microglia dando origem a neuroinflamação (Figura 14-3) (Hashioka et al., 2019; Díaz-Zúñiga et al., 2019).

O cérebro pode sofrer diferentes processos inflamatórios, a ativação das vias do complemento e a expressão de citocinas e quimiocinas podem contribuir na patogénese da doença Alzheimer (Bui et al., 2019).

A sintetização de citocinas pró-inflamatórias em resposta a infeção oral bacteriana sugere que esta reação sistémica associada a DP pode contribuir para inflamação cerebral característica da DA (Bui et al., 2019).

A doença de Alzheimer e a periodontite apresentam uma relação bidirecional. A má higiene oral pode contribuir para o desenvolvimento da periodontite e pode aumentar indiretamente o risco de DA. Inversamente indivíduos com DA apresentam dificuldade na realização de hábitos de higiene aumento o risco de desenvolver periodontite, neste sentido é possível especular que uma boa saúde oral pode ser uma medida profilática contra a DA (Bui et al., 2019).

6.2. Evidência Epidemiológica

Um estudo de saúde oral mostrou que indivíduos com lesões cerebrais apresentam elevada prevalência na falta de cuidados com a saúde oral e periodontite crónica generalizada (Bui et al., 2019).

Um estudo em que utilizaram diferentes anti-inflamatórios e citocinas reforçaram a ideia de que a inflamação é um importante condutor na neurodegeneração na DA sugerindo que anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) podem ser eficazes em retardar o início da doença e que o recetor antagonista de IL-1 e a imunossupressão de citocinas podem proteger o cérebro de outros danos e diminuir a progressão da doença (Bui et al., 2019).

Os LPS provenientes dos periodontopatogénios como a *P. gingivalis* e *T. denticola* foram isolados no cérebro humano *post-mortem* em doentes com DA sugerindo que os fatores de virulência destes patógenos podem desempenhar um papel importante na origem de inflamação cerebral e DA (Bui et al., 2019; Hashioka et al., 2019).

Bactérias como *T. denticola* e *C. pneumoniae* foram detetadas no cérebro de indivíduos com DA *post-mortem* sugerindo que além dos mediadores inflamatórios alguns periodontopatogénios podem invadir o cérebro. Estudos realizados com ratos mostraram a presença de *P. gingivalis* no cérebro destes animais. Outro estudo realizado mostrou que doentes com DA em comparação com um grupo controlo saudável, apresentaram níveis elevados de anticorpos contra *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. Forsythia*, *F. nucleatum* e *P. intermedia* (Bui et al., 2019).

Um estudo realizado com ratos mostrou que a vagotomia subdiafragmática bloqueia doenças induzidas por LPS bacterianos, embora não afete a síntese de citocinas pró-inflamatórias induzida pelos LPS (Hashioka et al., 2019).

Um estudo de coorte retrospectivo com uma amostra de 9291 indivíduos com periodontite estabelecida a 10 anos, observaram que a exposição crónica aumenta em 1,707 vezes o risco de desenvolver DA. Outro estudo realizado com uma amostra de 262,349 participantes com periodontite crónica apoiou os achados do estudo anterior (Chen et al., 2017; Hashioka et al., 2019).

São necessários mais estudos que associem os periodontopatogénios à neurodegeneração característica da DA (Bui et al., 2019).

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, caracterizada pela infiltração de macrófagos e células T no líquido sinovial, resultando na hiperplasia sinovial, degradação da cartilagem e erosão óssea e está associada a comorbidades como aterosclerose e patologias do foro psicológico (Bright et al., 2015; Lappin et al., 2013; Leech & Bartold, 2015).

Suspeita-se que as bactérias periodontais estejam associadas à sua patogénese, no entanto a etiologia da artrite reumatoide não está completamente esclarecida (Bright et al., 2015).

A periodontite e a artrite reumatoide são patologias responsáveis por perda de função e morbidade na população a nível mundial em larga percentagem. Recentemente a citrulinização de proteínas derivada da inflamação periodontal e associada a *P. gingivalis* foi proposta como o mecanismo patogénico entre a periodontite e artrite reumatoide (Bright et al., 2015; Reilly et al., 2019).

7.2. Parto Prematuro

O parto de pré-termo refere-se a crianças que nasçam antes das 37 semanas de gestação. O fator que apresenta maior significado para um parto prematuro é a infeção materna, este fator está associado em cerca de 50% aos partos prematuros. As infeções genitais maternas resultam numa resposta pró-inflamatória com libertação de PGs e MMPs que por sua vez vão provocar a contração do musculo liso e enfraquecimento da membrana desencadeando o amadurecimento cervical prematuro. É esta relação de infeção, que associa a DP materna ao parto prematuro. Além da infeção, a bacteremia associada a DP pode afetar o útero expondo o feto a bactérias e aos seus produtos conduzindo ao parto prematuro (Hegde & Awan, 2019).

Collins et al., (1994) realizaram os primeiros estudos com animais para comprovar esta hipótese relacional entre a periodontite e o parto prematuro. Neste estudo foram observadas hamsters grávidas e injetadas com a bactéria *P. gingivalis*, observaram o retardo do crescimento intrauterino, aumento de citocinas pró-inflamatórias no líquido amniótico e os fetos que apresentavam um tamanho mais pequeno (Collins, Windley, Arnold, & Offenbacher, 1994a, 1994b).

7.3. Infecções respiratórias e pneumonia

A morbidade e a morte associada a pneumonia é elevada em todas as faixas etárias, mas com maior prevalência nos idosos e indivíduos imunossuprimidos. As infecções respiratórias podem ser causadas por bactérias, fungos e vírus (Kumar, 2013). Os microrganismos podem afetar as vias respiratórias via aerossóis contaminados, através de disseminação de infecções ou oriundos de locais extrapulmonares. Na cavidade oral especialmente a saliva e a placa bacteriana em indivíduos com periodontite parecem ser uma fonte lógica de patógenos nas vias aéreas inferiores (Bui et al., 2019; Otomo-Corgel et al., 2012).

Vários patógenos estão implícitos em infecções pulmonares, tais como, *A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *Streptococcus constellatus* (Bui et al., 2019).

Patógenos respiratórios geneticamente iguais foram isolados da placa bacteriana e de fluidos bronco-alveolares nos mesmos indivíduos numa unidade de cuidados intensivos, o que reforça a ideia de que a placa bacteriana pode ser um reservatório de patógenos respiratórios. Indivíduos com periodontite têm três vezes mais probabilidade de desenvolver pneumonia nosocomial quando comparados com pacientes sem periodontite (Bui et al., 2019).

Num estudo com ratos infetados com *P. gingivalis* por via intratraqueal, verificaram que a presença da *P. gingivalis* foi responsável pela persistência de resposta inflamatória nos pulmões e que esta reação envolveu o recrutamento de células e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Outro estudo com uma amostra de 40 indivíduos submetidos a intubação orotraqueal observaram grandes quantidades de *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *T. forsythia* em pacientes com e sem dentes, sugerindo que o ambiente da cavidade oral mesmo sem dentes apresenta condições favoráveis para as bactérias patogênicas (Bui et al., 2019).

A bactéria *C. pneumoniae* está associada a asma, bronquite e a doença pulmonar obstrutiva crônica. Este patógeno foi encontrado na cavidade oral e pode eventualmente deslocar-se para as vias respiratórias inferiores e disseminar para outros locais. Estudos realizados sugerem que a ausência de saúde oral pode predispor as infecções respiratórias e que existe uma relação com doença pulmonar obstrutiva crônica (Bui et al., 2019; Teng et al., 2002) e que as bactérias orais assim como outros tipos de bactérias podem contribuir para o desenvolvimento de patologias respiratórias (Bui et al., 2019).

7.4. Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das causas de morte mais comum em todo o Mundo (Liccardo et al., 2019). A evidência científica tem sugerido que existe uma associação entre o AVC isquêmico e a periodontite (Hashioka et al., 2019).

No entanto é necessário a pré-existência de fatores de risco para que a doença ocorra, entre os fatores risco encontra-se a patologia cardíaca, hipertensão, dislipidemia, DM, tabaco e a idade. Estudos transversais, de coorte e casos controle sugerem que a periodontite é um fator major na causa de AVC. Meta-análises e revisões sistemáticas demonstram que o risco de AVC é maior em indivíduos com periodontite e que as alterações da flora bacteriana oral têm uma ação central nesta associação (Liccardo et al., 2019).

Chi et al., (2019) examinaram ratos com periodontite nos quais induziram LPS bacteriano e isquemia foto-trombótica. Observaram que a presença de periodontite crônica exacerba o AVC isquêmico devido ao aumento da ativação da micróglia/ astrócitos, a expressão de receptores do tipo NLRP3 (*Nod-Like Receptor Protein 3 inflammasome*) e IL-1 β , este estudo sugere que a periodontite crônica impulsiona a neuroinflamação associada á isquemia (Hashioka et al., 2019).

Pussinen et al., (2004) observaram que níveis séricos elevados de anticorpos direcionados as bactérias *A. Actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* estão correlacionados com o AVC (Pussinen et al., 2004).

Ghizoni et al., (2012) demonstraram que indivíduos que sofreram AVC apresentam bolsas periodontais com maior profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem aumentada, índice de placa elevado e as bolsas periodontais apresentam níveis elevados de *P. gingivalis* (Ghizoni et al., 2012; Liccardo et al., 2019).

Hosomi et al., (2012) encontraram uma associação entre os níveis séricos da PCR e a presença de anticorpos contra a *P. gingivalis* e que estes estão significativamente associados ao AVC (Hosomi et al., 2012; Liccardo et al., 2019).

7.5. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson causa alterações motoras, apatia e déficit cognitivo e estas alterações tornam-se impeditivas para a manutenção de uma boa higiene oral. A periodontite pode ser uma consequência da pobre higiene oral e desta forma estar associada à doença de Parkinson, no entanto, foram realizados estudos epidemiológicos com o intuito de perceber se existe relação patogênica entre ambas (Hashioka et al., 2019).

Chen et al., (2017) realizaram um estudo de coorte retrospectivo e observaram que indivíduos com periodontite recém diagnosticada apresentam um risco aumentado de desenvolver doença de Parkinson quando comparados com indivíduos sem periodontite. Os autores através de um estudo caso-controle observaram o efeito do tratamento periodontal e a doença de Parkinson. Este estudo demonstrou que durante um período de 5 anos consecutivos indivíduos sem periodontite com idades compreendidas entre os 40 e os 69 anos mostram um efeito protetor contra o desenvolvimento de doença de Parkinson quando comparados com indivíduos que não realizaram tratamento periodontal. Para além destes, indivíduos com idades superiores a 70 anos que efetuaram tratamentos de forma descontínua ou que não realizaram qualquer tipo de tratamento periodontal apresentam fatores de risco significativos para o desenvolvimento de doença de Parkinson. Estes dados indicam que o tratamento periodontal contínuo pode ter um efeito protetor no desenvolvimento da doença de Parkinson (Hashioka et al., 2019).

Embora estes estudos impliquem uma relação entre a periodontite e o efeito preventivo dos tratamentos periodontais no desenvolvimento da doença de Parkinson é necessário a realização de mais estudos que comprovem esta relação (Hashioka et al., 2019).

III. Conclusão

São várias as patologias descritas na literatura que abordam a ação dos periodontopatogénios quer direta ou indiretamente na saúde em geral.

Entre os mecanismos patofisiológicos de correlação entre a periodontite e as patologias sistémicas, pode estar a bacteremia, a presença de inflamação crónica e a libertação de mediadores inflamatórios. Estes mecanismos podem representar o início patológico que surge de alterações celulares e químicas induzidas por bactérias.

Há vários estudos epidemiológicos, experimentais e ensaios clínicos que corroboram a relação entre a doença periodontal e as doenças sistémicas, mas apesar desta relação ser reconhecida, são necessários mais estudos que confirmem esta associação e que mostrem os mecanismos patofisiológicos comuns.

É necessário perceber se através do tratamento periodontal e dos cuidados de saúde oral é possível diminuir a prevalência das patologias que têm vindo a ser associadas à periodontite. É importante uma ação conjunta de médicos especialistas em prol da saúde geral dos indivíduos, assim como realizar ações preventivas, pois prevenir é tão importante quanto tratar.

IV. Bibliografia

- Aarabi, G., Heydecke, G., & Seedorf, U. (2018). Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(7). <https://doi.org/10.3390/ijms19071978>
- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, *22*(3), 379–390.
- Amar, J., & Kim, S. (2008). Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology PMC*, *94*(1), 10–21.
- Balejo, R. D. P., Porto, S., & Cortelli, S. C. (2014). Bacteriemia em pacientes periodontais: revisão de literatura TT - Bacteremia in periodontal patients: a literature review. *Periodontia*, *24*(4), 29–40.
- Beck, J. D., Papapanou, P. N., Philips, K. H., & Offenbacher, S. (2019). Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *Journal of Dental Research*, *98*(10), 1053–1062. <https://doi.org/10.1177/0022034519846113>
- Bright, R., Proudman, S. M., Rosenstein, E. D., & Bartold, P. M. (2015). Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Medical Hypotheses*, *84*(6), 570–576. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.03.006>
- Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., Ojcius, D. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, *42*(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
- Bulla, R., Tripodo, C., Rami, D., Ling, G. S., Agostinis, C., Guarnotta, C., Zorzet, S., Dirigutto, P., Botto, M., Tedesco, F. (2016). C1q acts in the tumour microenvironment as a cancer-promoting factor independently of complement activation. *Nature Communications*, *7*. <https://doi.org/10.1038/ncomms10346>
- Care, D., & Suppl, S. S. (2019). 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*, *42*(January), S61–S70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
- Cervino, G., Terranova, A., Briguglio, F., De Stefano, R., Famà, F., D'Amico, C., Amoroso, G., Marino, S., Gorassini, F., Mastroieni, R., Scoglio, C., Catalano, F., Lauritano, F., Matarese, M., Lo Giudice, R., Siniscalchi, N, E., Fiorillo, L. (2019). Diabetes: Oral health related quality of life and oral alterations. *BioMed Research*

- International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5907195>
- Chang, J. S., Tsai, C. R., Chen, L. T., & Shan, Y. S. (2016). Investigating the Association between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 45(1), 134–141. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000419>
- Chen, C. K., Wu, Y. T., & Chang, Y. C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer’s disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer’s Research and Therapy*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
- Collins, J. G., Windley, H. W., Arnold, R. R., & Offenbacher, S. (1994a). Effects of a Porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection and Immunity*, 62(10), 4356–4361.
- Collins, J. G., Windley, H. W., Arnold, R. R., & Offenbacher, S. (1994b). Effects of Escherichia coli and Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide on Pregnancy Outcome in the Golden Hamster. *Infection and Immunity*, 62(10), 4652–4655. <https://doi.org/00199567>
- Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2013). Periodontal disease and systemic illness: Will the evidence ever be enough? *Periodontology 2000*, 62(1), 271–286. <https://doi.org/10.1111/prd.12007>
- Demmer, R. T., Kerner, W., Holtfreter, B., Nauck, M., Desvarieux, M., Völzke, H., Jacobs Jr, R. D., Kocher, T. (2012). The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: Prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*, 35(10), 2036–2042. <https://doi.org/10.2337/dc11-2453>
- Dentino, A., Lee, S., Mailhot, J., & Hefti, A. F. (2013). Principles of periodontology. *Periodontology 2000*, 61(1), 16–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00397.x>
- Díaz-Zúñiga, J., Muñoz, Y., Melgar-Rodríguez, S., More, J., Bruna, B., Lobos, P., Monasterio, G., Vernal, R., Paula-Lima, A. (2019). Serotype b of Aggregatibacter actinomycetemcomitans triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer’s disease? *Journal of Oral Microbiology*, 11(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586423>
- Falco, A. De, Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2015). Alzheimer’s Disease: Etiological Hypotheses and Treatment Perspectives. *Química Nova*, 39(1),

- 63–80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
- Fitzpatrick, S. G., & Katz, J. (2010). The association between periodontal disease and cancer: A review of the literature. *Journal of Dentistry*, *38*(2), 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.10.007>
- Ghizoni, J. S., Sant'Ana, A., Taveira, L., Pereira, J. R., Garlet, G., Ghizoni, M., Dionísio, J. T., Brozosky, T. D., Santos, F. C. (2012). Increased levels of *Porphyromonas gingivalis* are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: an in vivo study. *Journal of Applied Oral Science*, *20*(1), 104–112.
- Gurav, A. N. (2014a). Alzheimer ' s disease and periodontitis – an elusive link. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, *60*(2), 173–180.
- Gurav, A. N. (2014b). The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*, *44*(10), 1000–1009. <https://doi.org/10.1111/eci.12322>
- Hashioka, S., Inoue, K., Miyaoka, T., Hayashida, M., Wake, R., Oh-Nishi, A., & Inagaki, M. (2019). The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(15), 3723. <https://doi.org/10.3390/ijms20153723>
- Hegde, R., & Awan, K. H. (2019). Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-a-Month*, *65*(6), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.011>
- Heikkilä, P., But, A., Sorsa, T., & Haukka, J. (2018). Periodontitis and cancer mortality: Register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. *International Journal of Cancer*, *142*(11), 2244–2253. <https://doi.org/10.1002/ijc.31254>
- Herrera Pombo, J. L., Goday Arno, A., & Herrera González, D. (2013). Efectos de la diabetes sobre las enfermedades periodontales. *Avances En Diabetologia*, *29*(5), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.06.001>
- Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, *54*, S11–S26. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x>
- Hoare, A., Soto, C., Rojas-Celis, V., & Bravo, D. (2019). Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators of Inflammation*, *2019*, 1029857. <https://doi.org/10.1155/2019/1029857>
- Hosomi, N., Aoki, S., Matsuo, K., Deguchi, K., Masugata, H., Murao, K., Ichihara, N., Ohyama, H., Dobachi, H., Nezu, T., Ohtsuki, T., Yasuda, O., Soejima, H., Ogawa, H., Izumi, Y., Kohno, M., Tanaka, J., Matsumoto, M. (2012). Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovascular*

- Diseases*, 34(5–6), 385–392. <https://doi.org/10.1159/000343659>
- Huang, Y.-W. A., Zhou, B., Nabet, A. M., Wernig, M., & Südhof, T. C. (2019). Differential Signaling Mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in Human Neurons Parallels Alzheimer's Disease Risk. *The Journal of Neuroscience*, 39(37), 7408–7427. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2994-18.2019>
- Hussan, H., Clinton, S. K., Roberts, K., & Bailey, M. T. (2017). Fusobacterium's link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights. *World Journal of Gastroenterology*, 23(48), 8626–8650. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8626>
- Jeffcoat, M. K., Jeffcoat, R. L., Gladowski, P. A., Bramson, J. B., & Blum, J. J. (2014). Impact of periodontal therapy on general health: Evidence from insurance data for five systemic conditions. *American Journal of Preventive Medicine*, 47(2), 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.04.001>
- Jones, N. S., & Rebeck, G. W. (2019). The synergistic effects of APOE genotype and obesity on Alzheimer's Disease risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/ijms20010063>
- Kholy, K. El, Genco, R. J., & Van Dyke, T. E. (2015). Oral infections and cardiovascular disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 26(6), 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.03.001>
- Koomen, J. M., Shih, L. N., Coombes, K. R., Li, D., Xiao, L. C., Fidler, I. J., Abbruzzese, L. J., Kobayashi, R. (2005). Plasma protein profiling for diagnosis of pancreatic cancer reveals the presence of host response proteins. *Clinical Cancer Research*, 11(3), 1110–1118.
- Kumar, P. S. (2013). Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*, 24, 90–93. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.09.010>
- Lappin, D. F., Apatzidou, D., Quirke, A. M., Oliver-Bell, J., Butcher, J. P., Kinane, D. F., Riggio, P. M., Venables, P., McInnes, B. I., Culshaw, S. (2013). Influence of periodontal disease, Porphyromonas gingivalis and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(10), 907–915. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12138>
- Lee, S. Da, Kuo, W. W., Lin, D. Y., Chen, T. H., Kuo, W. H., Hsu, H. H., Chen, Z.J., Liu, Y.J., Yeh, L.Y., Huang, C. Y. (2006). Role of calcineurin in Porphyromonas gingivalis-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis. *Journal of Biomedical Science*, 13(2), 251–260. <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9048-4>

- Leech, M. T., & Bartold, P. M. (2015). The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 29(2), 189–201. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001>
- 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). <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>
- Malinowski, B., Węsierska, A., Zalewska, K., Sokołowska, M. M., Bursiewicz, W., Socha, M., Ozorowski, M., Pawlak-Osinska, K., Wiciński, M. (2019). The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. *Infectious Agents and Cancer*, 14(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0220-2>
- Mastrangelo, A., Colasanti, T., Barbati, C., Pecani, A., Sabatinelli, D., Pendolino, M., Turlia, S., Massaro, L., Mancini, R., Miranda, F., Spinnelli, R, F., Conti, F., Alessandri, C. (2015). The Role of Posttranslational Protein Modifications in Rheumatological Diseases: Focus on Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*, 2015(Table 1). <https://doi.org/10.1155/2015/712490>
- Mealey, B. L. (1999). Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontology* 2000, 21(1), 197–209. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1999.tb00176.x>
- Mesa, F., Magan-Fernandez, A., Castellino, G., Chianetta, R., Nibali, L., & Rizzo, M. (2019). Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1865(2), 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.001>
- Milhem, M., July, M., Elhamdani, S., & BenHamed, N. (2019). Hemoglobin Wayne Variant Interfering With Hemoglobin a1C Measurement. *AACE Clinical Case Reports*, 5(1), e59–e61. <https://doi.org/10.4158/accr-2018-0017>
- Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., Sixou, M., & Vergnes, J. N. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: A systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(5), 390–400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- Naiff, P. F.; Orlandi, P. P.; dos Santos, M. C. (2012). Imunologia da periodontite crônica: uma revisão de literatura 1. *Scientia Amazonia*, 1(2), 28–36.
- Nieminen, M. T., Listyarifah, D., Hagström, J., Haglund, C., Grenier, D., Nordström, D.,

- Uitto, J. V., Hernandez, M., Yucel-Lindberg, T., Tervahartiala, T., Ainola, M., Sorsa, T. (2018). *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *British Journal of Cancer*, *118*(3), 428–434. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.409>
- Olsen, I., & Yilmaz, Ö. (2019). Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers. *Journal of Oral Microbiology*, *11*(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563410>
- Otomo-Corgel, J., Pucher, J. J., Rethman, M. P., & Reynolds, M. A. (2012). State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, *12*(3 SUPPL.), 20–28. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70006-4](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70006-4)
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemming, F. T., Garcia, R., Giannobile, V. W., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, T. R., Kebschull, M., Kinane, F. D., Kirkwood, L. K., Kocher, T., Kornman, S. K., Kumar, S. P., Loos, G. B., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, J. G., Teles, R., Tonetti, M. S. (2018). Efektivitas Penggunaan Mikroorganisme Lokal Keong Mas Pada Berbagai Umur Bibit. *Journal of Periodontology*, *89*(December 2017), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Pereira, L. C., Nascimento, J. C. R., Rêgo, J. M. C., Canuto, K. M., Crespo-Lopez, M. E., Alvarez-Leite, J. I., Baysan, A., Oriá, R. B. (2019). Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review. *Archives of Oral Biology*, *98*(November 2018), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.11.009>
- Pihlstrom, B., Michalowicz, B., & Johnson, N. (2005). Periodontal Diseases. *The Lancet*, *366*(9499), 1809–1820. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship Matrix metalloproteinase NHANES National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetologia*, *55*, 21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>
- Pussinen, P. J., Alftan, G., Rissanen, H., Reunanen, A., Asikainen, S., & Knekt, P. (2004). Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke*, *35*(9), 2020–2023. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000136148.29490.fe>
- Reilly, R. J., Johnston, W., & Culshaw, S. (2019). Autoimmunity and the Oral Cavity.

- Current Oral Health Reports*, 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40496-019-0203-9>
- Routsias, J. G., Goules, J. D., Goules, A., Charalampakis, G., & Pikazis, D. (2011). Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 50(7), 1189–1193. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker090>
- Roy, M., Gastaldi, G., Courvoisier, D. S., Mombelli, A., & Giannopoulou, C. (2019). Periodontal health in a cohort of subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Dental Research*, 5(3), 243–249. <https://doi.org/10.1002/cre2.178>
- Shin, Y. J., Choung, H. W., Lee, J. H., Rhyu, I. C., & Kim, H. D. (2019). Association of Periodontitis with Oral Cancer: A Case-Control Study. *Journal of Dental Research*, 98(5), 526–533. <https://doi.org/10.1177/0022034519827565>
- Singh Rao, S. K., & Olsen, I. (2019). Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology*, 11(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>
- Sun, K. T., Chen, S. C., Lin, C. L., Hsu, J. T., Chen, I. A., Wu, I. T., Palanisamy, K., Shen, T.C., Li, C. Y. (2018). The association between Type 1 diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(6), 1047–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.012>
- Teng, Y. T. A., Taylor, G. W., Scannapieco, F., Kinane, D. F., Curtis, M., Beck, J. D., & Kogon, S. (2002). Periodontal health and systemic disorders. *Journal (Canadian Dental Association)*, 68(3), 188–192.
- Tribble, G. D., & Lamont, R. J. (2010). Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontology* 2000, 52(1), 68–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00323.x>
- Van Dyke, T. E., & Sheilesh, D. (2004). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), 3–7.
- Verhulst, M. J. L., Loos, B. G., Gerdes, V. E. A., & Teeuw, W. J. (2019). Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 10(FEB). <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056>
- Visser, M. B., & Ellen, R. P. (2011). New insights into the emerging role of oral spirochaetes in periodontal disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(4), 502–512. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03460.x>
- Whitmore, S. E., & Lamont, R. J. (2014). Oral Bacteria and Cancer. *PLoS Pathogens*, 10(3), 1–3. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003933>

Ziebolz, D., Jahn, C., Pegel, J., Semper-Pinnecke, E., Mausberg, R. F., Waldmann-Beushausen, R., Schondube, F. A., 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, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.001>