

Saúde Periodontal e Saúde Sistémica, estado atual em 2021

Harris Fergui

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 28 de Novembro

Harris Fergui

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária

Saúde Periodontal e Saúde Sistémica, estado atual em 2021

Trabalho realizado sob a Orientação do Doutor João Fontes Pereira

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

O Aluno,

(Harris Fergui)

ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR

DECLARAÇÃO

Eu, **João Fontes Pereira**, com a categoria profissional de “**Monitor Clínico**” do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada “**Restaurações do setor anterior em pacientes adultos, diferentes possibilidades terapêuticas**”, do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, “**Harris Fergui**”, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 28 de Novembro de 2021

O Orientador,

(Dr. João Fontes Pereira)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador da dissertação, o Professor **João Fontes Pereira**, pela sua disponibilidade, capacidade de escuta e todas as horas dedicadas ao meu trabalho. Tenho orgulho da sua orientação e agradeço-lhe toda a gentileza e apoio.

À **CESPU** e aos professores, por me darem a oportunidade de ser Médico Dentista.

Aos meus pais que fizeram de mim a pessoa que sou hoje, por me darem tudo: amor, apoio, escuta e determinação para chegar a este momento preciso. Obrigado por sempre me tranquilizarem, por me darem a melhor educação possível e por me permitirem realizar o trabalho dos meus sonhos.

À **minha irmã Léa** que sempre esteve comigo e a quem devo tudo. És a melhor irmã que um irmão pode ter, ouvindo-me sempre e resolvendo todos os meus problemas. Eu não seria nada sem ti.

Aos meus amigos de França que são ótimos e com que vou passar a maior parte de minha vida.

Aos meus companheiros de quarto que me apoiaram em todas as minhas loucuras e que são os melhores amigos que podia ter.

Aos meus vizinhos de baixo com quem passei as melhores noites e momentos durante estes 5 anos. Acima de tudo, que não mude nada.

À **minha ex-namorada** que me deu os melhores momentos da minha vida e me acompanhou durante estes longos anos aqui. Eu peço-te as minhas sinceras desculpas.

Ao bar Moustache onde passei os melhores momentos aqui em Portugal.

A todos os outros que me esqueci nesta página mas que não esqueço no meu coração.

A meu avô Salem que faleceu o 8 de agosto deste ano.

RESUMO

Introdução: A emergência na pesquisa de possíveis associações entre a periodontite e várias doenças e condições sistêmicas tem sido cada vez mais notória. O objetivo desta revisão foi analisar e avaliar criticamente as evidências de associações entre a periodontite e várias doenças e condições sistêmicas, incluindo obesidade, diabetes, síndrome metabólica, doença hepática, doença renal crônica, cancro, disfunção erétil, doença cardiovascular, deficiência cognitiva, artrite reumatóide, osteoporose, complicações durante a gravidez, infecção do trato respiratório e COVID-19.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Cochrane e Google Scholar, com artigos publicados entre 2010 e 2021.

Resultados: Pela pesquisa bibliográfica foram identificados 799 artigos, tendo sido escolhidos 48 estudos elegíveis para esta revisão. A evidência científica atual sugere que a periodontite é caracterizada por infecções e por eventos pró-inflamatórios, que se manifestam de várias formas em doenças e distúrbios sistêmicos discutidos neste trabalho. Todas estas doenças e condições sistêmicas demonstram evidência científica de associação com a periodontite.

Discussão: Inúmeros estudos têm demonstrado uma associação significativa, consistente e forte com várias doenças e condições sistêmicas, estabelecendo a doença periodontal como um potencial fator de risco. Por outro lado, é necessária mais investigação científica neste sentido, dado que não há trabalhos que demonstrem uma relação causa-efeito.

Conclusão: São necessários mais estudos para elucidar o mecanismo adjacente pelo qual os patogênicos periodontais ou a inflamação resultante contribuem para a doença sistêmica. No entanto, torna-se evidente que o tratamento da doença periodontal combinado com uma higiene oral adequada apresenta um impacto positivo na comorbilidade e nos custos de saúde associados às doenças sistêmicas não-orais. Desta forma, é fulcral o trabalho e a abordagem multidisciplinar entre médicos e médicos dentistas para o correto diagnóstico e tratamento dos pacientes, desejando uma boa saúde oral e sistêmica.

Palavras-chave: *“Periodontal”, “Association”, “Systemic”, “Disease”.*

ABSTRACT

Introduction: There has been an explosion in research into possible associations between periodontitis and various systemic diseases and conditions. The aim of this study was to review and critically evaluate the evidence for associations between periodontitis and various systemic diseases and conditions, including obesity, diabetes, metabolic syndrome, liver disease, chronic kidney disease, cancer, erectile dysfunction, cardiovascular disease, cognitive impairment, rheumatoid arthritis, osteoporosis, adverse pregnancy outcomes, respiratory tract infection and COVID-19.

Material and method: A literature review was carried out in PubMed, Cochrane and Google Scholar database including articles published between 2010-2021.

Results: A total of 799 articles were identified, from which 48 studies were included in this review. The best current evidence suggests that periodontitis is characterized by both infection and pro-inflammatory events, which variously manifest within the systemic diseases and disorders discussed. All of these systemic diseases and conditions have at least minimal evidence of an association with periodontitis.

Discussion: Numerous studies have shown a significant, consistent and strong association with this various systemic diseases and conditions, and establishes periodontal disease as a potential risk factor. Others have shown lower evidence and more studies are needed since there is insufficient evidence to date to infer cause and effect relationships.

Conclusion: More studies are needed to elucidate the mechanisms whereby periodontal pathogens or the ensuing inflammation cause or contribute to systemic disease. Nonetheless, it is already clear that management of periodontal disease and proper oral care can positively impact the morbidity, mortality, and health care costs associated with non-oral systemic diseases. Thus, an approach will be sought where the dental and medical practitioners work side by side to diagnose and treat the patients in establishing a good oral and general health.

Keywords: *“Periodontal”, “Association”, “Systemic”, “Disease”.*

Índice Geral

1.Introdução:.....	1
2. Objetivos:	3
3.Materiais e Métodos:	4
3.1 Critérios de Inclusão:	4
3.2 Critérios de Exclusão:	4
5. Discussão:	12
5.1 Obesidade e doença periodontal	12
5.2 Diabetes e doença periodontal.....	14
5.3 Síndrome metabólico e doença periodontal.....	16
5.4 Doença hepática e doença periodontal.....	18
5.5 Doença renal crónica e doença periodontal	19
5.6 Cancro e doença periodontal	21
5.7 Doença periodontal e disfunção erétil	23
5.8 Doença periodontal e doença cardiovascular (DCV).....	25
5.9 Doença periodontal e deficiência cognitiva	27
5.10 Doença periodontal e artrite reumatoide (AR).....	31
5.11 Doença periodontal e osteoporose	33
5.12 Doença periodontal e efeitos colaterais durante a gravidez	35
5.13 Doença periodontal e infeção do trato respiratório.	37
5.14 Doença periodontal e COVID-19	39
6. Conclusão:.....	41
7. Referências Bibliográficas:	42

Índice de Figuras

Figura 1: Árvore de seleção dos artigos.....	5
--	---

NOMENCLATURA:

11C-PIB : 11 Pittsburgh compound B

Aa : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

AAPC : anticorpos anti-proteína citrulinada

AD : demência de Alzheimer

AGE : acumulação de produtos finais de glicação avançada

AR : artrite reumatoide

AVC : acidente vascular cerebral

BPN : baixo peso ao nascer

CAL : inserção clínica do tecido periodontal

COVID-19 : coronavirus disease 2019

CPA: cancro pancreático

CP: cancro da próstata

CPTP : cirurgia periodontal para o tratamento da periodontite

CRP-Hs : medida de proteína CRP no sangue

DCV : doença cardiovascular

DE : Disfunção erétil

DMO : densidade mineral óssea

DNA : ácido desoxirribonucleico

DP : doença periodontal

DPOC : Crônica obstrutiva pulmonar doença (DPOC)

DRC: doença renal crônica

EQ: esquizofrenia

EHNA: esteatose hepática não-alcoólica

Fn: *Fusobacterium nucleatum*

HbA1c: HEMOGLOBINA GLICADA

HDL-c : lipoproteína de alta densidade

HIV/SIDA: vírus da imunodeficiência humana.

HR : Hazard Ratio

iFG : índice de fígado gordo

IgM : imunoglobulinas tipo M

IL-1 : interleucina 1

IL-18 : interleucina 18

IL-6 : interleucina 6,

IL-8 : interleucina 8

IMC: índice de massa corporal

iSA : índice sangramento

LDL-c : lipoproteína de baixa densidade

MD : demência mista

OP : osteoporose

OR: Odds ratio

PAD: peptidil arginina desaminase

PB: profundidade da bolsa

PCR : proteína C reativa

Pg: Porphyromonas gingivalis

RCT : ensaios clínicos randomizados

RR : risco relativo

SM: síndrome metabólica

t-PA : Ativador de tecido plasminogênio

TLR4 : toll-like-receptor 4

TNF- α : fator de necrose tumoral- α

VaD: demência vascular

1.Introdução:

A ideia de uma possível associação entre saúde oral e saúde sistémica não é nova. Efetivamente, já na Grécia antiga, Hipócrates (400 a.C.) relatou dois casos em que a erradicação de infeções localizadas na cavidade oral parecia aliviar os sintomas de pacientes com distúrbios articulares do tipo reumático⁽¹⁾. Desde então, tem vindo a observar-se uma emergência relativa à investigação de possíveis associações entre a periodontite e várias doenças e condições sistémicas. Pode dizer-se que nasceu uma nova era no campo da odontologia: a era da "medicina periodontal".

Podem considerar-se as doenças periodontais inflamatórias, as doenças inflamatórias crónicas mais comuns em humanos a nível mundial⁽²⁾. A forma destrutiva da doença periodontal, a periodontite, afeta, aproximadamente, 50% dos adultos e mais de 60% das pessoas com mais de 65 anos, sendo que a forma mais severa desta doença afeta cerca de 10-15% da população⁽³⁾.

A periodontite é uma doença inflamatória crónica multifatorial associada a biofilmes de placa bacteriana e à destruição progressiva do aparelho de suporte dentário⁽⁴⁾. As suas características primárias incluem a perda de inserção clínica do tecido periodontal (CAL), perda óssea alveolar, presença de bolsa periodontal e sangramento gengival.

A periodontite constitui um importante problema de saúde pública, na medida em que demonstra uma elevada prevalência na população, acarretando consequências como a perda da capacidade dentária, disfunção mastigatória e distúrbios na estética, o que contribui para a desigualdade social e para uma diminuição da qualidade de vida⁽⁴⁾. De facto, de acordo com *O Consenso do Workshop Europeu sobre Educação Periodontal*, a preservação da saúde periodontal é uma componente chave da saúde oral e sistémica e, como tal, um direito humano fundamental.*(Baehni & Tonetti 2010)*

No contexto do atendimento clínico, um paciente enquadra-se num caso de periodontite se:

1. CAL interproximal é detetável em ≥ 2 dentes não adjacentes, ou
2. CAL por vestibular, palatino ou lingual seja ≥ 3 mm sem que a causa seja por: recessão gengival de origem traumática, cárie dentária estendendo-se até a região

cervical do dente, a presença de CAL na face distal de um segundo molar e associada ao mau posicionamento ou extração de um terceiro molar, uma lesão endodôntica drenando através do periodonto marginal, a ocorrência de uma fratura vertical da raiz ⁽⁴⁾.

A doença periodontal, assim como a doença sistêmica, demonstrou ter um denominador comum que nada mais é do que inflamação. A questão reside em como a inflamação da gengiva pode afetar outra doença sistêmica num local distinto. Efetivamente, a periodontite, sendo uma infecção oral crônica, está associada a numerosas espécies bacterianas organizadas em biofilmes ⁽⁵⁾. Além disso, a alteração do epitélio do sulco constitui uma porta de entrada através da qual os microrganismos periodontais têm acesso à corrente sanguínea ⁽¹⁾. A presença de bactérias na corrente sanguínea permite-lhes, sob condições favoráveis, colonizar outros tecidos distantes e estabelecer focos infecciosos ectópicos. As citocinas inflamatórias produzidas localmente no tecido gengival podem entrar na corrente sanguínea, alcançando e ativando hepatócitos no fígado. Os hepatócitos ativados produzem proteínas que são responsáveis por resposta de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), fibrinogénio e proteínas do complemento, que são libertadas na corrente sanguínea. Desta forma, poderão atingir todos os locais onde a inflamação está a decorrer e agravar os processos inflamatórios⁽¹⁾.

Assim, proteínas ligadas à reação de fase aguda como a IL-1, IL-6 e TNF- α são consideradas marcadores de inflamação sistêmica. Curiosamente, a maioria das doenças sistêmicas estão associadas a altas taxas de inflamação sistêmica⁽⁵⁾. Tendo em conta que as doenças sistêmicas têm por base um grau de inflamação e que a doença periodontal é acompanhada por bacteremia e ativação da inflamação sistêmica, dois eixos biológicos principais foram propostos para explicar a associação entre estas duas doenças⁽¹⁾.

O via direta é feita pela bacteriemia, segundo a qual as bactérias periodontais, criam focos de infecção ectópica (à distância), em áreas onde a doença sistêmica se manifesta, agravando esta inflamação pré-existente e, portanto, produzindo um *status* inflamatório mais grave. Por sua vez, o eixo indireto representa o modo segundo o qual a doença periodontal induz a inflamação sistêmica, através de proteínas produzidas durante a reação de fase aguda que atingem as áreas onde a doença sistêmica se manifesta. Estas proteínas exacerbam a inflamação pré-existente induzida pela doença sistêmica, podendo piorar a condição da doença.

Torna-se claro que estes dois eixos biológicos plausíveis não se anulam, mas podem comportar-se de forma complementar. Além disso, é de realçar que a doença periodontal não é considerada um fator etiológico da doença sistémica, mas pode ser um fator modificador que agrava a manifestação da mesma.

Em resumo, a microbiota oral pode causar inflamação oral, podendo também contribuir diretamente para o agravamento da inflamação sistémica, através da síntese de toxinas ou infiltração de produtos microbianos na corrente sanguínea⁽⁶⁾. A associação entre inflamação oral e inflamação sistémica é fundamental para compreender os efeitos prejudiciais da inflamação oral nos vários sistemas de órgãos e a sua capacidade de aumentar o risco de desenvolver doença não oral.

2. Objetivos:

O objetivo deste trabalho foi rever e analisar criticamente a evidência científica disponível no que diz respeito a associações entre a periodontite e outras doenças e condições sistémicas, incluindo obesidade, diabetes, síndrome metabólica, doença hepática, doença renal crónica, cancro, disfunção erétil, doença cardiovascular, deficiência cognitiva, artrite reumatóide, osteoporose, complicações durante a gravidez, infecção do trato respiratório e COVID-19, de modo a abrir caminho para interações mais estreitas entre médicos e médicos dentistas na implementação de melhores cuidados de saúde.

3. Materiais e Métodos:

Este trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos considerados relevantes sobre o tema, que foi limitada a estudos em seres humanos, e tenham sido publicados entre 2010 e 2021. A pesquisa foi efetuada nas bases de dados Pubmed, Cochrane e Google Scholar, através da combinação das seguintes palavras-chave: “periodontal”, “association”, “systemic” e “disease”.

Aos artigos encontrados nesta revisão sistemática da literatura, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

3.1 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos para a execução desta dissertação:

- Artigos disponibilizados nas bases de dados supracitadas, gratuitos e de livre acesso;
- Artigos publicados entre 2010 e 2021;
- Artigos publicados em português, inglês, francês, espanhol e alemão;
- Estudos em humanos: estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios clínicos, estudos de coorte, relatos de casos/série de casos, revisão sistemática e meta-análise;
- Artigos com resumos considerados relevantes, os quais se relacionaram com o objetivo ou tema desta dissertação.

3.2 Critérios de Exclusão:

Como critérios de exclusão foram definidos:

- Artigos que não se enquadram nos critérios de inclusão.
- Artigos que não foram encontrados na sua totalidade e cujo texto integral não está disponível, a não ser numa versão paga.
- Artigos que não forneciam dados abrangentes e que não mostraram ser pertinentes para este trabalho, após leitura do resumo ou do artigo.
- Artigos duplicados.

4. Resultados:

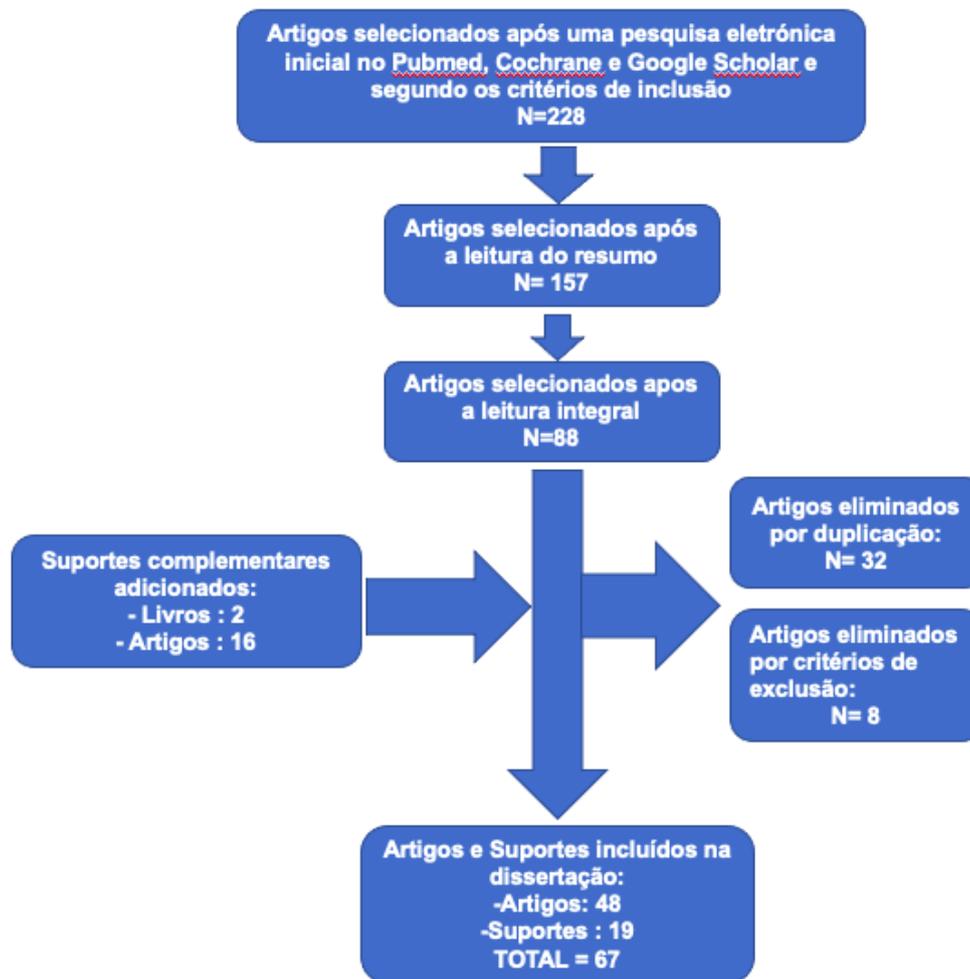


Figura 1: Árvore de seleção dos artigos

Foram encontrados 799 artigos em texto integral. Numa primeira abordagem foi realizada uma breve análise a cada título, para posterior seleção e leitura do seu conteúdo e contribuição benéfica para a pesquisa, através da leitura de resumo dos artigos selecionados.

Desta análise resultaram 228 artigos dos quais, após a leitura dos resumos, foram selecionados 157 artigos revelantes.

Da leitura integral dos artigos foram selecionados 88 artigos. Depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão resultaram 48 artigos.

Foram ainda adicionados 16 artigos e 2 livros complementares por referenciação cruzada, resultando no total de 67 referências bibliográficas a incluir nesta dissertação,

Dos 48 artigos selecionados:

- Três artigos descrevem a associação entre doença periodontal e obesidade^(7,8,9).

Segundo Goodson J.M. *et al.*⁽⁷⁾, crianças com obesidade tinham erupção dentária prematura e a gengivite foi significativamente elevada em crianças obesas. Assim, a gengivite parece ter uma associação significativa com a obesidade. Segundo a revisão sistemática de Martinez-Herrera *et al.*⁽⁸⁾, verificou-se uma forte correlação entre a periodontite e medidas antropométricas associadas à acumulação de gordura visceral do que entre a periodontite e o IMC⁽⁸⁾. Na mesma linha de pensamento, na meta-análise de Chaffee BW *et al.*⁽⁹⁾, 41 estudos sugerem uma associação positiva entre doença periodontal e obesidade. Os odds ratio (OR) foi de 1,35, com algumas evidências de uma associação mais forte encontrada entre adultos mais jovens, mulheres e não fumadoras.

- Três artigos relatam a associação entre doença periodontal e Diabetes^(10,11,12).

Numa revisão sistemática de 2015, Pérez-Losada e seus colaboradores⁽¹⁰⁾ mostraram uma diminuição estatisticamente significativa da hemoglobina glicada (HbA1c) ($p < 0.05$) depois tratamento periodontal (que inclui destartarização, raspagem e alisamento radicular em combinação com antibióticos ou não). Numa revisão sistemática de Simpson TC *et al.*⁽¹¹⁾ comparou-se a terapia periodontal sem intervenção ativa/cuidados usuais e demonstrou-se que a HbA1c média reduziu na ordem dos 0.29% e 0.02% após 3-4 meses e 6 meses, respetivamente. Num ensaio clínico, Pedroso *et al.*⁽¹²⁾ demonstraram que o acompanhamento durante 12 meses não reduziu significativamente os níveis de HDL-c, LDL-c, triglicéridos e HbA1c após a terapia periodontal. Por outro lado, os níveis de CRP-Hs no grupo de pacientes diabéticos com periodontite apresentaram redução significativa após 12 meses⁽¹²⁾.

- Três artigos falam sobre a associação entre doença periodontal e doença hepática^(13,14,15)

Kim J. Y *et al.*⁽¹³⁾, mostraram que o iFG (índice de fígado gordo) superior foi associado a uma maior prevalência de periodontite. Numa meta-análise de Wijarnpreecha K. *et al.*⁽¹⁴⁾, todos os 5 estudos relataram a magnitude da associação entre a esteatose hepática não-alcoólica e periodontite que foi diagnosticada com base na profundidade da bolsa periodontal (> 3,5-4 mm). Numa revisão sistemática de Grønkjær L. L *et al.*⁽¹⁵⁾, mostrou-se que a prevalência relatada de doença periodontal em pacientes com cirrose variou entre 25,0% a 68,75% em quatro estudos e periodontite apical foi encontrada em cerca de 49 % a 79 % dos pacientes⁽¹⁵⁾.

- Três artigos abordam a associação entre doença periodontal (DP) e síndrome metabólica (SM) ^(16,17,18).

Na meta-análise de Daudt LD e seus colaboradores⁽¹⁶⁾, numa amostra de 52.504 pessoas, observaram uma associação entre DP e SM, sendo que indivíduos com SM têm 38% maior probabilidade de apresentar DP, do que indivíduos sem SM⁽¹⁶⁾. Numa outra meta-análise, de 39 estudos, de SM. Gobin⁽¹⁷⁾ *et al.*, observaram a existência e magnitude da relação entre a doença periodontal tem ORs brutos e ajustados combinados de 1,99 e 1,46 respectivamente⁽¹⁷⁾. Em 2020, Hlushchenko *et al.*⁽¹⁸⁾, analisaram a prevalência e intensidade da doença periodontal em pessoas com síndrome metabólica. A doença periodontal foi detetada em 82% dos sujeitos e nos pacientes sem patologia endocrinológica, a prevalência de doença periodontal foi 1,2 vezes menor⁽¹⁸⁾.

- Dois artigos incidem sobre a associação entre doença periodontal e doença renal crônica^(19,20).

Ricardo *et al.*⁽¹⁹⁾ avaliam o efeito conjunto da DP e da doença renal crônica (DRC) sobre todas as causas e mortalidade cardiovascular. A presença de doença periodontal e DRC foi associada com HR=2,07 para todas as causas de mortalidade e 2,11 para mortalidade cardiovascular⁽¹⁹⁾. Por outro lado, Grubbs *et al.*⁽²⁰⁾ avaliam a associação da doença periodontal com o declínio da função renal num estudo longitudinal retrospectivo, a doença periodontal severa foi associada a uma taxa duas vezes maior de incidência de DRC.

- Quatro artigos descrevem a associação entre doença periodontal e cancro^(21,22,23,24).

Xiao *et al.*⁽²¹⁾ numa meta-análise avaliam o efeito da infeção por bactérias periodontais na incidência e prognóstico do cancro. A infeção por bactérias periodontais aumentou a incidência de cancro (OR = 1,25) e foi associada à sobrevida global pobre (HR = 1,75). Além disso, Wei *et al.*⁽²²⁾, investigaram a associação entre a doença periodontal e o risco de cancro da próstata por meio de uma meta-análise. A doença periodontal foi significativamente associada ao risco de cancro da próstata (OR = 1,17). Em 2018, Shao *et al.*⁽²³⁾, investigaram a correlação entre DP e cancro da mama por meio de uma meta-análise (onze estudos). Os estudos indicaram que a doença periodontal aumentou significativamente o risco de cancro da mama em 1,22 vezes Risco Relativo (RR) = 1,22⁽²³⁾. Maisonneuve *et al.*⁽²⁴⁾, forneceram uma revisão sistemática e uma meta-análise (de oito estudos) sobre a relação entre DP, edentulismo e cancro pancreático (CP). O RR para periodontite e CP foi de 1,74 e 1,54 para edentulismo.

- Três artigos falam sobre a associação entre doença periodontal e disfunção erétil^(25,26,27).

Kellesarian S. V *et al.*⁽²⁵⁾, numa revisão sistemática da literatura de 9 estudos, concluíram que em todos os estudos, foi relatada uma relação positiva entre a DP e a Disfunção erétil (DE) e que em quatro estudos, o odds ratio foi relatado, variando entre 1,53 e 3,35⁽¹⁹⁾. Lee, J. H. *et al.*⁽²⁶⁾ avaliaram a associação entre cirurgia periodontal para o tratamento da periodontite (CPTP) e disfunção erétil (DE). A análise mostrou que DE foi significativamente relacionado ao CPTP (OR= 1,99). Oğuz, F. *et al.*⁽²⁷⁾, mostraram através de um estudo randomizado uma associação significativamente alta entre DE e a gravidade da DP (OR=3,29,)

- Quatro artigos relatam a associação entre doença periodontal e doença cardiovascular (DCV)^(28,29,30,31).

Zardawi, F *et al.*⁽²⁸⁾, investigaram a associação entre essas duas doenças numa revisão sistemática. Os autores demonstraram que os níveis de proteína C reativa (PCR), t-

PA e LDL-C eram significativamente elevados em indivíduos com doença periodontal e além disso, os ORs seguintes sobre a mortalidade variavam entre DCV e DP:1.64-2.39, entre DP e Acidente Vascular Cerebral (AVC): OR=4.3-5.03 ,entre DP e DCV : OR= 1.49-2.52 , e entre DP e aterosclerose :OR=1.50. Roca-Millan *et al.*⁽²⁹⁾, numa meta-análise de 10 artigos, demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa nos valores de PCR e leucócitos quando os pacientes foram submetidos a tratamento periodontal não cirúrgico em contraste com nenhum tratamento. Larvin *et al.*⁽³⁰⁾ chegaram a algumas conclusões: O risco de DCV foi significativamente maior em DP em comparação com não DP (RR= 1,20).Czesnikiewicz-Guzik *et al.*⁽³¹⁾ , investigaram sobre a associação entre periodontite e hipertensão através de um estudo randomizado, e demonstraram que o tratamento periodontal intensivo, que consistia numa raspagem sub e supragengival com associação de clorexidina, melhorou o estado periodontal em 2 meses, em comparação com o tratamento periodontal clássico.

- Sete artigos descrevem a associação entre doença periodontal e deficiência cognitiva^(32,33,34,35,36,37,38).

Shetty S *et al.*⁽³²⁾ ,procuraram uma associação entre doença periodontal e esquizofrenia, tendo encontrado uma associação estatisticamente significativa (P < 0.001). Fawzi *et al.*⁽³³⁾, estimaram a prevalência e quantidade de *P. gingivalis* na saliva de pacientes com esquizofrenia e demonstraram que *P. gingivalis* era mais prevalente em salivas de pacientes esquizofrénicos do que de nos pacientes controlo. Kim *et al.*⁽³⁴⁾ avaliaram a periodontite severa com perda dentária como um fator de risco modificável para demência de Alzheimer (AD), demência vascular (VaD) e demência mista (MD) e mostraram que AD, VaD e MD apresentavam associações significativas com periodontite grave. Yoo J. J. *et al.*⁽³⁵⁾, mostraram que indivíduos com perda dentária tiveram um risco maior de demência do que aqueles sem perda dentária (OR = 1,18). Segundo Sochocka M *et al.*⁽³⁶⁾ a correlação entre o índice sangramento (iSA) e o estado de comprometimento cognitivo e periodontal demonstrou que quanto mais alto é o iSA, mais alto é o estado de comprometimento cognitivo e periodontal .Kamer AR *et al.*⁽³⁷⁾, encontraram uma associação entre doença periodontal e a deposição relativa de amilóide cerebral. A perda de inserção clínica (≥ 3 mm), representa uma história de carga inflamatória/infeciosa

periodontal, e foi associada ao aumento da captação de ¹¹C-PIB em regiões cerebrais vulneráveis a A β ($p = 0,002$)⁽³⁷⁾. Farhad SZ *et al.*⁽³⁸⁾ avaliaram o efeito da periodontite crônica nos níveis séricos do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) na doença de Alzheimer. A presença de TNF- α em pacientes com Alzheimer e periodontite foi aproximadamente três vezes superior do que os pacientes que apresentavam apenas com Alzheimer, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($P < 0,001$)⁽³⁸⁾.

- Três artigos apresentam a associação entre doença periodontal e artrite reumatoide (AR)^(39,40,41).

Liu X. *et al.*⁽³⁹⁾, descobriram que *Treponema* era significativamente mais abundante nos grupos DP e AR do que no grupo saudável, em cada nível taxonômico do filo até o nível de gênero⁽³⁹⁾. Renvert S. *et al.*⁽⁴⁰⁾ revelaram que o diagnóstico de periodontite foi maior no grupo com AR ($p < 0,001$) e que o tratamento da AR (com metotrexato, biológicos, glicocorticóides e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)) não teve impacto nas condições periodontais (valores de p variaram entre 0,70 e 0,95)⁽⁴⁰⁾. Beyer K. *et al.*⁽⁴¹⁾ descreveram a componente bacteriana do microbioma subgengival em pacientes com AR e procuraram relacionar à atividade da doença de AR e ao estado periodontal. Os Pacientes com AR com doença ativa e com medicação anti-inflamatória como parte da terapia para AR foram associadas a um melhor estado de saúde oral e um microbioma subgengival mais saudável⁽⁴¹⁾.

- Três artigos incidem sobre a associação entre doença periodontal e osteoporose^(42,43,44).

Lohana, M. H *et al.*⁽⁴²⁾, numa revisão sistemática (17 estudos) indicaram que 11 estudos (N=42961 pessoas) demonstraram uma relação positiva (\rightarrow OR=1,35-2.89) entre osteoporose e doença periodontal, sendo que seis estudos restantes não encontraram relação significativa. Hernández-Vigueras S. *et al.*⁽⁴³⁾, num estudo transversal, detectaram e quantificaram os principais patógenos periodontais na microbiota oral de mulheres na pós-menopausa. *T. forsythia* e *C. rectus* foram detectados em 100% das amostras, *Fn* e *Pg* em 98,7% e *Aa* em 73,7%. Juluri R. *et al.*⁽⁴⁴⁾ indicaram que mulheres com osteoporose

tiveram PB, CAL e perda óssea alveolar interproximal significativamente superiores quando comparadas com as mulheres não osteoporóticas ($P < 0,0001$).

- Quatro artigos relatam sobre a associação entre doença periodontal e efeitos colaterais durante a gravidez^(45,46,47,48).

Teshome A. *et al.*⁽⁴⁵⁾ numa revisão sistemática demonstraram uma associação entre doença periodontal e risco aumentado de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer (BPN) (ORs variando de 2,04 a 4,19), sendo que apenas um estudo não encontrou evidências desta associação. Iheozor Ejiofor Z *et al.*⁽⁴⁶⁾, noutra revisão sistemática avaliaram os efeitos do tratamento da doença periodontal em gestantes. A meta-análise não mostrou nenhuma diferença clara no nascimento prematuro <37 semanas (RR 0,87, IC 95% 0,70-1,10; 5671 participantes; 11 estudos). No entanto, pareceu haver evidências de que o tratamento periodontal pode reduzir o baixo peso ao nascer <2500 g. Não parece estar totalmente claro se o tratamento periodontal conduz a uma diferença no nascimento prematuro <35 semanas (RR 1,19) e <32 semanas (RR 1,35), baixo peso ao nascer <1500 g (RR 0,80), mortalidade perinatal (incluindo mortes fetais e neonatais até os primeiros 28 dias após o nascimento) (RR 0,85) e pré-eclâmpsia (RR 1,10)⁽⁴⁶⁾.

Figueiredo M. *et al.*⁽⁴⁷⁾, num estudo de coorte, mostraram que entre as mulheres com diagnóstico de periodontite severa, o odds ratio para vulvovaginite foi 3,45 vezes maior e 5,59 vezes maior para ruptura prematura de membranas. Para os neonatos, a possibilidade de restrição do crescimento fetal foi 11,53 vezes superior para as gestantes com TPS. Daalderop L. *et al.*⁽⁴⁸⁾, numa revisão sistemática (23 revisão sistemática) concluíram consistentemente associações positivas entre doença periodontal e nascimento prematuro (RR= 1,6), baixo peso ao nascer; RR= 1,7), pré-eclâmpsia (OR= 2,2) e BPN prematuro (RR= 3,4)⁽⁴⁸⁾.

- Cinco artigos abordam a associação entre doença periodontal e infeção do trato respiratório^(49,50,51,52,53).

Parashar P. *et al.*⁽⁴⁹⁾ investigaram a relação entre saúde periodontal e doenças respiratórias num estudo caso-controle. Os autores concluíram que pacientes com

doenças respiratórias apresentaram índice gengival superior em comparação com pacientes normais com função pulmonar normal. Fernández-Plata R. *et al.*⁽⁵⁰⁾, demonstraram que após o controle de idade, sexo, dias de internamento, óbito e nível socioeconómico, as doenças respiratórias infecciosas que estiveram significativamente associadas à doença periodontal grave foram: HIV/SIDA(RR: 10,6); pneumonia (RR: 2,6); tuberculose pulmonar e suas sequelas (RR: 2,1); e abscesso pulmonar (RR: 2,6). O cancro do pulmão e as doenças pleurais também foram significativamente associadas à doença periodontal grave⁽⁵⁰⁾. Zhou X. *et al.*⁽⁵¹⁾ mostraram que as percentagens de PB e CAL \geq 5mm no local foram significativamente associadas a um risco elevado de DPOC, enquanto os patógenos não foram associados à DPOC.⁽⁵¹⁾ Yang L. *et al.*⁽⁵²⁾, revelaram que a incidência cumulativa de pneumonia foi significativamente menor durante o período de acompanhamento de 12 anos no grupo de tratamento periodontal. Segundo Si Y. *et al.*⁽⁵³⁾, os participantes com DPOC mais grave eram mais propensos a apresentar doença periodontal grave. DP, CAL, PB, perda óssea alveolar e o número de dentes foram significativamente associados a todos os estágios da DPOC. PB pareceu ser o principal fator relacionado à saúde periodontal para DPOC.

- Um artigo fala sobre a associação entre doença periodontal e COVID-19⁽⁵⁴⁾.

Larvin H. *et al.*⁽⁵⁴⁾ observaram que dores nas gengivas, sangramento nas gengivas e dentes com mobilidade foram relatados em participantes com infecção por COVID-19, respectivamente. O risco de infecção por COVID-19 em participantes com gengivas doridas ou sangrantes e dentes com mobilidade em comparação com os participantes controlo não aumentou (OR:1,10). Participantes positivos para COVID-19 com gengivas doridas ou sangrantes tiveram um risco maior de mortalidade (OR: 1,71), mas não de admissão hospitalar (OR: 0,90). Os participantes com dentes que apresentavam mobilidade não apresentaram maior risco de internamento hospitalar ou mortalidade em comparação ao grupo controlo (OR = 1,55)

5. Discussão:

5.1 Obesidade e doença periodontal

A obesidade é definida como uma patologia em que o excesso de gordura corporal acumulada pode afetar a saúde. É considerada uma doença inflamatória do tecido

adiposo, sendo tal consequência do balanço energético positivo, isto é, pelo consumo excessivo de calorias. Efetivamente, a presença da obesidade em indivíduos contribui para o desenvolvimento de comorbidades e perturbações metabólicas caracterizadas por uma inflamação crónica subclínica, exacerbando outras doenças inflamatórias crónicas.

Na maioria dos estudos^(7,8,9) apontou-se o processo inflamatório como possível causa. Na obesidade, os adipócitos secretam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que estimulam a produção hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), causando alterações na resposta imune do hospedeiro e aumentando a suscetibilidade à infeção bacteriana. Da mesma forma, o TNF- α é uma das primeiras citocinas pró-inflamatórias induzidas pelos patógenos da periodontite⁽⁵⁵⁾. O TNF- α contribui para o aparecimento da periodontite através da estimulação da formação de osteoclastos, induzindo a destruição do osso alveolar e degradação do tecido conjuntivo.

Segundo Goodson J.M. *et al.*⁽⁷⁾ crianças obesas apresentaram erupção dentária prematura, uma percentagem significativamente maior de locais com sangramento, e as crianças com gengivite também detinham peso corporal significativamente maior. Desta forma, a obesidade aumenta de forma notória a gengivite, sendo que estas duas doenças, a obesidade e gengivite, parecem complementar-se. Ora, se um indivíduo apresenta obesidade, o seu estado de gengivite é amplificada. Por outro lado, se tiver gengivite, o caminho para o desenvolvimento da obesidade é aparentemente facilitado.

A associação entre obesidade e periodontite foi consistente com um padrão convincente de aumento do risco de periodontite em indivíduos com excesso de peso ou obesos segundo Martinez-Herrera *et al.*⁽⁸⁾

Na meta-análise de Chaffee BW *et al.*⁽⁹⁾, esta associação positiva era consistente e coerente com um papel biologicamente plausível da obesidade no desenvolvimento da doença periodontal, mostrando uma associação positiva estatisticamente significativa entre obesidade e periodontite.

A relação entre a obesidade e parâmetros metabólicos, incluindo hiperglicemia é complexa, sendo difícil desvendar as suas contribuições relativas aos efeitos sobre a periodontite. Há uma incapacidade em distinguir a ordem temporal dos eventos,

limitando, assim, a evidência de que a obesidade é um fator de risco para doença periodontal ou que a periodontite pode aumentar o risco de ganho de peso. Embora o mecanismo fisiopatológico subjacente permaneça obscuro, foi apontado o desenvolvimento da resistência à insulina e *stress* oxidativo como consequência de um estado inflamatório crônico, podendo estar implicado na associação entre obesidade e periodontite. A maioria dos estudos, incluídos apresenta um desenho transversal, o que impossibilita a definição dos mecanismos subjacentes à associação entre as duas doenças. Desta forma, são necessários estudos prospectivos para confirmar a relação causal entre obesidade e periodontite.

5.2 Diabetes e doença periodontal

A Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica, caracterizada pela hiperglicemia decorrente do defeito na secreção de insulina pelas células β pancreáticas, diminuição da sensibilidade à insulina ou combinação de ambos.

O periodonto é um órgão ricamente vascularizado, semelhante em muitos aspectos à retina e ao glomérulo, que são os principais tecidos associados às complicações da diabetes. A acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGE) e os seus efeitos nas interações célula-matriz e matriz-matriz, combinado com o aumento do *stress* oxidativo do tecido altera a função celular endotelial e eleva a atividade das metaloproteinases da matriz. Assim, as ligações mecanísticas entre a periodontite e a diabetes envolvem interações AGE-RAGE, *stress* oxidativo e redes alteradas de citocinas.

Segundo, a *European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology; 2013*⁽⁵⁷⁾, a doença periodontal e a diabetes são doenças crónicas associadas direta e independentemente da alta prevalência na população. De facto, prevê-se que a prevalência da diabetes aumente nos próximos 15 anos para níveis epidémicos, levando a morbidade substancial e mortalidade prematura.

Assim, os pacientes com diabetes devem ser informados que apresentam risco aumentado de periodontite. Ainda, indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 demonstravam aproximadamente 3 vezes maior probabilidade de ter periodontite⁽⁵⁶⁾ em comparação com indivíduos sem diabetes (após o ajuste das variáveis, incluindo idade, sexo e medidas

de higiene oral). Tais indivíduos devem ainda ser informados que na presença de doença periodontal, o seu controlo glicémico pode ser mais difícil, apresentando maior risco de desenvolver outras complicações.

A periodontite severa afeta negativamente o controlo da diabetes (HbA1C), como também a glicemia em pacientes sem diabetes. Existe uma relação direta e dependente da dose entre a gravidade da periodontite e as complicações da diabetes em pacientes com diabetes e evidências emergentes de que a periodontite grave pode predispor ao desenvolvimento de diabetes⁽⁵⁷⁾.

Na revisão sistemática de Simpson TC *et al.*⁽¹¹⁾, encontraram-se evidências que demonstravam que o tratamento da doença periodontal melhora parâmetros de controlo glicémico em pessoas com diabetes, nomeadamente uma redução média na ordem dos 0,29% na HbA1c em 3-4 meses. A qualidade da evidência para este achado foi avaliada como baixa, sendo que não se observou um resultado estatisticamente significativo no controlo glicémico em 6 meses depois da aplicação de diferentes tratamentos periodontais. No entanto, verificaram-se reduções para todos os índices clínicos periodontais em 3-4 e 6 meses para pacientes no grupo de terapia periodontal. Houve, ainda, evidência de reduções para todos os índices clínicos periodontais em 3-4 e 6 meses para pacientes no grupo de terapia periodontal⁽¹¹⁾.

Na revisão sistemática de Pérez-Losada, F *et al.*⁽¹⁰⁾, a maioria dos estudos clínicos mostrou que a curetagem e alisamento radicular, combinados ou não com antibióticos, melhoraram o estado periodontal de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Porém, a melhoria no controlo metabólico por meio do tratamento periodontal foi relatada por 7 dos 13 artigos revisados.

No estudo de Pedroso, J. de F *et al.*⁽¹²⁾, o desbridamento periodontal foi capaz de melhorar os parâmetros periodontais e a qualidade do LDL-c em pacientes diabéticos. Considerando a relevância clínica na redução dos sítios infecciosos e inflamatórios presentes na cavidade oral, através da terapia periodontal pode auxiliar no controlo e prevenção da hiperglicemia e precursores de doenças cardiovasculares. Contudo, são necessárias mais pesquisas para determinar se o tratamento periodontal (com ou sem intervenção adjuvante) fornece benefícios adicionais no controlo glicémico, para além de

outras intervenções de eficácia conhecida, incluindo mudança de estilo de vida, como a prática de uma alimentação saudável e exercício físico regular, e comportamento e intensificação do tratamento, sendo a realização de futuros ensaios clínicos randomizados (RCTs) essencial para a compreensão destes fenómenos. Até que mais evidências estejam disponíveis, a periodontite deve ser considerada um fator de risco modificável em pacientes diabéticos ⁽⁶⁷⁾.

5.3 Síndrome metabólico e doença periodontal

O Síndrome Metabólica (SM) é uma doença multifatorial, que consiste no agrupamento de várias condições físicas, clínicas e desequilíbrios fisiológicos que aumentam o risco de mortalidade. O SM tem uma prevalência estimada de 17–32%⁽¹⁷⁾ na população em geral, o que sugere que quase um quarto dos adultos em todo o mundo são afetados.

De acordo com as diretrizes mais recentes emitidas em 2009 pela *International Diabetes Federation (IDF)* e pela *American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)* ⁽¹⁶⁾, o SM é definido como a combinação das seguintes condições: aumento da glicose plasmática, hipertensão, hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo e/ou circunferência abdominal elevada. Os pacientes devem ter pelo menos três destes critérios para serem diagnosticados com SM.

A associação entre SM e DP tornou-se um importante tópico de pesquisa na literatura científica. A presença de inflamação crónica sistémica de baixo grau pode conduzir à resistência à insulina e perturbar o equilíbrio das interações entre as citocinas e o periodonto. A DP também pode influenciar o estado geral de saúde, afetando a suscetibilidade do hospedeiro a doenças sistémicas resultantes do acúmulo de bactérias gram-negativas e mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, os quais levam à inflamação. Essas características também caracterizam a SM.

Na meta-análise Daudt LD *et al.*⁽¹⁶⁾ sugerem uma associação entre SM e DP. De facto, indivíduos com SM têm 38% maior probabilidade de apresentar DP do que indivíduos sem esta condição. A sua prevalência varia de acordo com a população estudada e os critérios utilizados para o diagnóstico. Na meta-análise de S.M. , Gobin *et al.* ⁽¹⁷⁾, os

resultados fornecem evidências convincentes, na medida em que pacientes com doença periodontal constituem uma população crítica para SM. Ainda, recomendam que indivíduos que exibem componentes do SM devem fazer uma avaliação periodontal e ser cautelosos relativamente à saúde oral. Os ORs usando os dados disponíveis podem ser discutíveis, uma vez que a percentagem de pacientes considerados como tendo sido diagnosticados com periodontite e SM foi determinada com diferentes critérios diagnósticos.

Em 2020, Hlushchenko *et al.*⁽¹⁸⁾ observaram uma maior prevalência e gravidade de doenças do tecido periodontal em pacientes com síndrome metabólico do que em pacientes sem distúrbios metabólicos. Em relação à estrutura das doenças periodontais, os estadios graves das doenças periodontais prevaleceram nos pacientes com síndrome metabólico. A progressão das lesões periodontais foi mais rápida em comparação com pacientes sem distúrbios metabólicos. Assim, a presença de síndrome metabólico, como uma condição de alto risco para a diabetes, cria as condições para a formação e rápida progressão das lesões periodontais destrutivas inflamatórias. Estes resultados fornecem fortes evidências para a associação entre periodontite e SM, pois pacientes com doença periodontal são uma população crítica para o desenvolvimento de SM^(16,17,18). Contudo, há variações no grau de associação relatado, devido às diferentes metodologias utilizadas para avaliar a periodontite, critérios para inclusão de indivíduos e às diversas definições para SM. A maioria dos estudos focados nesta temática apresentam um desenho transversal, onde é demonstrado uma associação entre doença periodontal e SM, no entanto não é possível estabelecer uma relação de causalidade^(16,17,18).

The American Academy of Periodontology (AAP) and the European Federation of Periodontology (EFP)⁽¹⁷⁾ enfatizaram que mais estudos são necessários para avaliar a associação entre a periodontite e várias condições sistémicas, incluindo SM.

Em suma, e tendo em conta todas as limitações, esta revisão sistemática e meta-análise sugere uma associação entre SM e DP. No entanto, mais investigação nesta área deveria ser tida em consideração, nomeadamente desenhos de estudos prospectivos, capazes de estabelecer relações de causa e efeito entre estas duas condições e ainda, se tratamentos específicos podem influenciar o desenvolvimento de ambas as condições.

5.4 Doença hepática e doença periodontal

A esteatose hepática não-alcóolica (EHNA) é uma doença hepática caracterizada pela deposição de gordura no fígado, não provocada pelo consumo excessivo de álcool. Estima-se que aproximadamente 25%⁽¹⁴⁾ dos adultos a nível global sofrem desta doença. A EHNA tem uma relação bidirecional com o síndrome metabólico e seus fatores de risco, nomeadamente a obesidade, hipertensão, diabetes *mellitus*, cuja causa parece ser mediada pelo *stress* oxidativo e inflamação crónica de baixo grau. Desta forma, a inflamação sistémica, além de aumentar a resistência à insulina e contribuir para o desenvolvimento do síndrome metabólico, desempenha um papel importante na lesão hepática, ao contribuir para a acumulação de gordura.

De facto, um estudo⁽¹⁴⁾ feito em ratos com fígado gordo com infeção dentária por *Porphyromonas gingivalis* encontrou coloração positiva da bactéria tanto nos hepatócitos quanto nos macrófagos do fígado, sugerindo que a bactéria pode entrar na corrente sanguínea através dos vasos sanguíneos expostos da periodontite, causando bacteriemia e lesão direta ao o fígado. Com base nessas observações, é possível que a periodontite seja um fator de risco independente para o desenvolvimento de EHNA. Efetivamente, num estudo conduzido por Kim J. Y *et al.*⁽¹³⁾, a EHNA foi encontrada em 90% da população obesa, sublinhando a maior prevalência de EHNA em indivíduos com doenças crónicas fortemente associadas à obesidade, como a hipertensão, a diabetes e doença aterosclerótica da artéria coronária. O iFG (índice de fígado gordo), usado para identificar a EHNA, mostrou uma associação significativa com a prevalência de periodontite.

Na revisão sistemática de Grønkjær L. L *et al.*⁽¹⁵⁾, vários estudos relataram uma associação entre doença periodontal e cirrose hepática. De facto, demonstrou-se que após o tratamento odontológico, a mortalidade foi significativamente menor entre os indivíduos que realizaram o tratamento do que os não tratados, principalmente entre os pacientes com doença hepática mais avançada. Os resultados desta revisão mostram que pacientes com cirrose hepática apresentam alta prevalência de problemas de saúde oral e doenças periodontais. Por um lado, existe alguma evidência que aponta para uma relação entre doença periodontal e cirrose hepática, principalmente devido à saúde oral precária, contudo somente 13 artigos foram publicados sobre esta temática, não sendo

possível desenhar conclusões robustas. Na meta-análise de Wijarnpreecha K. *et al.*⁽¹⁴⁾ o estudo encontrou uma associação significativa entre periodontite e EHNA. No entanto, a associação perdeu seu significado quando vários parâmetros metabólicos foram ajustados, sugerindo que essas condições metabólicas, e não a periodontite em si, eram fatores predisponentes para a EHNA.

A prevalência de EHNA nos estudos incluídos pode estar sub ou superestimada, uma vez que os estudos incluídos não usaram biópsia hepática, que é a técnica padrão ouro, para diagnosticar EHNA. Assim, recomenda-se que estudos futuros tenham um desenho prospectivo e que os fatores relacionados à doença periodontal devem ser explorados para determinar as relações causa-efeito, as diferenças entre a etiologia e a duração da cirrose e o papel da comorbidade.

A afirmação das doenças orais como fator de risco independente para desfechos cirróticos adversos seria de grande importância, pois essa doença é evitável e tratável.

5.5 Doença renal crónica e doença periodontal

A doença renal crónica (DRC) é caracterizada por uma diminuição lenta e progressiva (durante meses ou anos) da capacidade dos rins filtrarem resíduos resultantes do metabolismo.

Interessantemente, a doença periodontal foi recentemente apontada como um foco promissor na DRC e crê-se que pode ter uma forte influência como um fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência renal. Na verdade, já vários estudos transversais relatam que adultos com doença periodontal significativa tinham até duas vezes⁽²⁰⁾ mais probabilidade de desenvolver DRC do que os seus homólogos sem doença periodontal. O mecanismo subjacente a estes achados parece ter a ver com a sua contribuição da doença periodontal para o aumento da inflamação sistémica de baixo grau. Embora a doença periodontal seja uma infecção bacteriana local crónica da cavidade oral, os microorganismos patogénicos periodontais podem aceder à circulação sistémica e induzir lesão renal, através da ativação de uma resposta imune inata dos toll-like-receptor 4 (TLR4)⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Os TLR4 fazem parte de um grupo de proteínas transmembranares que desempenham um papel fundamental na indução da resposta imune inata. No rim, são

capazes de reconhecer e ativar lipopolissacarídeos que revestem a membrana de bactérias gram-negativas, ocorrendo a liberação de endotoxinas e indução de uma cascata inflamatória, que potencialmente prejudica a função renal.

O risco aumentado de DRC em indivíduos com doença periodontal pode ainda estar relacionado a citocinas inflamatórias (por exemplo, interleucina 6, fator de necrose tumoral, tromboxano B2) que podem levar a alterações ateroscleróticas e formação de trombo na vasculatura renal. Assim, é possível que a DRC contribua para o aumento da suscetibilidade para a doença periodontal, mas também que o ambiente infeccioso e inflamatório crônico característico da doença periodontal possa aumentar a suscetibilidade para desenvolver DRC. Alternativamente, o relacionamento pode ser bidirecional. Além disso, Ricardo e seus colaboradores ⁽¹⁹⁾ confirmaram que existe uma associação bem estabelecida entre doença periodontal e aumento da mortalidade na população em geral. Na verdade, forneceram novos achados relativamente a esta correlação entre indivíduos com DRC. Contudo, não encontraram evidências de multiplicatividade ou aditividade entre doença periodontal e DRC. Este estudo é de facto pioneiro, na medida em que demonstrou que a doença periodontal pode aumentar o risco de mortalidade em indivíduos com DRC. Na mesma linha de pensamento, Grubbs *et al.*⁽²⁰⁾ demonstraram que a doença periodontal grave pode estar associada ao declínio clínico significativo da função renal em homens idosos.

Como a doença periodontal é evitável e modificável, pesquisas adicionais são necessárias para determinar se existe uma associação entre populações mais diversas e se o tratamento da doença periodontal irá alterar a DRC. A associação entre DRC e periodontite em vários estudos é estatisticamente significativa e consistente. Embora a hipertensão e a diabetes sejam os principais fatores de risco etiológicos, a hipótese é que a periodontite possa modificar esses fatores etiológicos e, conseqüentemente, contribuir para o desenvolvimento da DRC. Estudos sobre os efeitos de intervenções periodontais no surgimento de DRC em pacientes com diabetes tipo 2 seriam úteis, principalmente para determinar a relação da diabetes com essa condição. Estudos semelhantes examinando o efeito das intervenções periodontais na progressão da DRC são necessários.

5.6 Cancro e doença periodontal

O cancro é um termo geral aplicado a um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma das suas características é a rápida proliferação de células anormais que podem invadir outros órgãos, formando o que é chamado de metástase. O cancro é a segunda principal causa de morte em todo o mundo e estima-se que tenha sido responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018⁽²³⁾, de acordo com novos dados da organização mundial de saúde. Estudos epidemiológicos estabeleceram fatores de risco bem definidos para o aparecimento do cancro, incluindo a idade, herança genética, dieta, uso de tabaco, infecções virais crónicas e inflamação.

Nos últimos anos, tem-se observado um interesse crescente em explorar a relação entre doença periodontal e risco de cancro, sendo que a evidência publicada sugere uma relação causal entre infeções por bactérias periodontais e o desenvolvimento de doenças malignas. Interessantemente, a meta-análise de Xiao *et al.*⁽²¹⁾ revelou que a infeção por bactérias periodontais aumentou a incidência de cancro e previu um mau prognóstico do mesmo. Os investigadores sugeriram que as diferentes infeções por bactérias periodontais se correlacionavam com diferentes incidências de cancro e que a infeção por *Pg* e *Pi* foi associada a alta incidência de cancro⁽²¹⁾. Assim, a infeção por bactérias periodontais tem sido usada como marcador para avaliar o prognóstico de pacientes com cancro. No entanto, devido às diferenças na metodologia, como o tamanho da amostra, população de estudo e região de pesquisa, ainda não é possível estabelecer uma clara interação entre as infeções por bactérias periodontais, incidência e prognóstico do cancro.

Wei *et al.*⁽²²⁾ referem que a doença periodontal pode ser considerada um fator de risco potencial para cancro da próstata. Os resultados sugeriram que a DP estava significativamente associada ao risco de CP (cancro da próstata) e que pacientes com DP apresentavam 1,17 vezes maior risco de desenvolver CP. Na verdade, os investigadores acreditam que a DP pode constituir um fator de risco para o cancro, na medida em que afeta a resposta imunitária sistémica, conduzindo ao aumento dos marcadores inflamatórios sistémicos, como também elevar os níveis de PCR, que acompanham o progresso da DP.

Além disso, Shao *et al.*⁽²³⁾ numa meta-análise que contemplava 11 estudos, demonstrou que a doença periodontal pode ser um fator de risco potencial para o

desenvolvimento de cancro da mama entre mulheres, sendo que uma terapia periodontal eficaz pode constituir uma boa estratégia preventiva contra o cancro da mama. De facto, foram propostos possíveis mecanismos para a associação entre doença periodontal e cancro, sendo que a teoria mais amplamente sustentada consiste na alteração da flora oral e subsequente influxo de marcadores inflamatórios na circulação sistémica.

Os estudos⁽²³⁾ sugeriram que a doença periodontal pode ser um fator de risco potencial para cancro nos sistemas oral, digestivo, respiratório e reprodutivo. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para que se possa estabelecer e conhecer os mecanismos subjacentes a este efeito, nomeadamente a disbiose oral, influxo de marcadores inflamatórios e alterações a nível hormonal. Além disso, a influência de potenciais vieses, como o tabagismo, padrão alimentar, uso de contraceptivos, tipo de parto, *stress*, tipos de cancro de mama, gravidade da doença periodontal também devem ser exploradas.

Na revisão sistemática e meta-análise de Maisonneuve e colaboradores⁽²⁴⁾, tanto a periodontite como o edentulismo parecem estar associados ao cancro no pâncreas, mesmo após o ajuste para fatores de risco comuns. Por enquanto, os mecanismos que explicam a interação entre a doença oral e o cancro no pâncreas são incertos, mas podem ter que ver com mudanças no microbioma oral, uma temática de pesquisa atual. Porém, mais uma vez a inflamação parece desempenhar um papel significativo e transversal a todos os mecanismos propostos. Tal, não é surpreendente, dado que a doença periodontal é um protótipo de um processo infeccioso que induz inflamação crónica de baixo grau, se não tratada. Na verdade, a infeção é conhecida por promover inflamação, sendo que inflamação crónica de baixo grau foi associada ao cancro. A inflamação foi identificada como um capacitador crucial para as seis capacidades biológicas amplamente reconhecidas necessárias para que a mudança maligna ocorra (ou seja, as marcas do cancro).

Por exemplo, a ativação microbiana do sistema imune inato via toll-like-receptors inibe a apoptose e estimula o crescimento do tumor.

Os processos inflamatórios podem produzir radicais livres e intermediários ativos que causam estresse oxidativo/nitrosativo, que podem conduzir a mutações no ADN das

células, ou podem interferir nos mecanismos de reparo do ADN, como a metilação. As próprias células inflamatórias podem contribuir ainda mais para o dano, produzindo radicais livres, citocinas, quimiocinas e metabólitos do ácido araquidónico; os produtos gerados, por sua vez, demonstram forte afinidade por células mais inflamatórias, perpetuando o ciclo vicioso.

Com efeito, alguns estudos⁽²²⁻²³⁾ demonstraram que a terapia periodontal pode diminuir substancialmente os marcadores de inflamação sistémica e que certos medicamentos anti-inflamatórios podem ajudar a prevenir ou diminuir o risco de certos tipos de cancro em locais específicos. Bactérias patológicas orais são também capazes de aumentar ou diminuir a regulação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que afetam o sistema imunológico oral e sistémico do corpo, causando reações carcinogénicas.

No entanto, sublinha-se a necessidade de realizar estudos bem desenhados com um período de acompanhamento mais extenso, melhores métodos de avaliação de DP, populações de diversas regiões geográficas e ajustes multivariáveis sólidos para a confirmação destes achados. Estudos prospectivos e de caso-controlo sugerem uma associação entre periodontite e cancro. Considerando que alguns microorganismos orais podem alterar células e tecidos com características de alterações malignas, plausibilidade biológica adicional, dados clínicos e epidemiológicos robustos são necessários para fortalecer tais associações.

5.7 Doença periodontal e disfunção erétil

A disfunção sexual em homens refere-se a uma incapacidade persistente de manter uma ereção suficiente ou de conseguir relações sexuais sem ajuda. Quando esse estado dura mais de 3 meses, é referido como disfunção erétil (DE). É considerado um importante problema de saúde pública, que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes e seus parceiros.

Efetivamente, inúmeros fatores de risco foram associados à etiologia da DE. Estes incluem aumento da idade, diabetes *mellitus* não-controlada, dislipidemia, sintomas do trato urinário inferior, hipertensão, *stresse* psicológico e sedentarismo.

Tal como a literatura sugere^(25,26,27,60) a doença periodontal crónica contribui para o aumento da carga inflamatória sistémica, provocando a proliferação de células progenitoras endoteliais (CPE) que causam disfunção endotelial, uma das principais causas de DE.

Segundo Oğuz, F. *et al.*⁽²⁷⁾, um diagnóstico de disfunção erétil é 3,29 vezes mais provável em homens com DP do que naqueles com gengiva saudável, sendo que também encontraram uma associação positiva significativa entre a gravidade da DP e a prevalência de DE. O estudo seleciona particularmente os homens com idade entre 30 e 40 anos, não fumadores e sem doenças sistémicas, para avaliar o impacto da DP na DE, sem levar em conta o efeito potencial do envelhecimento e dos fatores de riscos principais.

Segundo alguns estudos⁽²⁵⁻²⁷⁾ propôs-se que, em primeiro lugar, a inflamação crónica na disfunção endotelial está associada a um aumento das espécies reativas de oxigénio, o que conduz à redução da biodisponibilidade e inativação do óxido nítrico, resultando numa menor capacidade antioxidante total e contribuindo para a disfunção endotelial em pacientes com periodontite.

Em segundo lugar, altos níveis de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), IL-8 e IL-18 podem estar associados a um risco aumentado de disfunção endotelial, dado que os níveis de marcadores inflamatórios também estão aumentados em indivíduos com CP.

Por último, os patógenos periodontais e/ou os produtos do seu metabolismo podem afetar a função endotelial diretamente. A inflamação sistémica induzida pela periodontite contribui para o desenvolvimento e manutenção da aterosclerose, ao induzir a ativação de uma cascata de reações bioquímicas inflamatórias, iniciação e desenvolvimento da formação de placa e lesão do endotélio. Na verdade, o tratamento da DP crónica foi validado prospectivamente para reduzir o risco de disfunção endotelial em 6 meses após a terapia.

Segundo Lee, J. H. *et al.*⁽²⁶⁾, o endotélio vascular saudável protege contra o dano e detém propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. De facto, baixas concentrações de citocinas inflamatórias induzidas por DP crónica e stresse oxidativo que se acumulam no endotélio peniano podem causar DE.

Além disso, como a artéria peniana possui um pequeno ramo arterial, é considerada vulnerável ao acúmulo de produtos inflamatórios. A disfunção endotelial é a causa direta do DE, e o presente estudo ⁽²⁶⁾ descobriu que o OR foi maior para DE do que para doença cardiovascular ou diabetes *mellitus*.

Temos algumas limitações entre os estudos. Embora se acredite que a DP cause DE por meio de disfunção endotelial, a disfunção endotelial não foi avaliada. Para além disso, também não foi feita a avaliação da gravidade da disfunção erétil ou a causa subjacente.

Consequentemente, estudos prospetivos adicionais incluindo amostras maiores, por um período mais longo de tempo e incluindo diferentes etnias, hábitos, crenças e culturas são necessários para identificar os principais mecanismos subjacentes à associação entre DP grave e DE. Dentro dos limites das evidências disponíveis, a relação entre essas condições permanece discutível, mas uma associação positiva significativa entre a gravidade da DP e a prevalência de DE.

5.8 Doença periodontal e doença cardiovascular (DCV)

As doenças cardiovasculares (DCV) contemplam um grupo de doenças que incluem doenças coronárias fatais e não fatais (angina, enfarte do miocárdio), doença cerebrovascular isquémica (acidente vascular cerebral) e doença arterial periférica.

Na Europa, as DCV são responsáveis por 3,9 milhões de mortes⁽⁶²⁾ (45% das mortes). Os fatores de risco clássicos, como hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo, explicam apenas metade das mortes de pacientes com este grupo de patologias e metade dos eventos cardiovasculares graves.

Efetivamente, o processo patogénico que causa a DCV é muito complexo. É reconhecido que o nível elevado de colesterol LDL, do inglês, *low density lipoprotein*, é o principal elemento na patogénese da DCV que altera a permeabilidade celular e tem impacto nas paredes arteriais. As células inflamatórias e citocinas induzem a formação de placas nas paredes dos vasos sanguíneos e também são responsáveis pela propagação e ruptura da placa estabelecida, juntamente com as complicações trombóticas resultantes.

A DP e a DCV compartilham fatores de risco semelhantes, como tabagismo, má higiene bucal, diabetes *mellitus* (DM), obesidade, stress e redução da atividade física. Os mecanismos que foram propostos para explicar a ligação entre DP e DCV incluem as vias inflamatórias comuns a ambas as doenças, como níveis aumentados de mediadores inflamatórios, lipídios e fatores hemostáticos e trombóticos: glóbulos brancos, PCR, fibrinogénio, molécula de adesão intercelular- e citocinas pró-inflamatórias.

A infeção oral crónica, periodontite, pode ainda conduzir à entrada de bactérias (ou seus metabolitos) na corrente sanguínea. As bactérias ativam a resposta inflamatória do hospedeiro por múltiplos mecanismos. A resposta imune do hospedeiro favorece a formação, maturação e exacerbação do ateroma. Assim, os mecanismos propostos incluem bacteremia e as sequelas inflamatórias sistémicas associadas, incluindo elevações na PCR e *stress* oxidativo.

Os resultados de Larvin *et al.*⁽³⁰⁾ demonstraram que há um risco acrescido de DCV em indivíduos com DP em comparação com indivíduos sem DP, e esse risco é consistente em todo o método de diagnóstico de DP, gravidade da DP, género e regiões de estudo. Segundo Zardawi, F *et al.*⁽²⁸⁾, o tratamento periodontal pode melhorar alguns parâmetros bioquímicos envolvidos no desenvolvimento da DCV, incluindo PCR, TNF- α , IL-6, fibrinogénio, leucócitos, LDL oxidado e VLDL-C. Contudo, ensaios clínicos com períodos de seguimento mais longos e análises periódicas regulares são fulcrais para estabelecer o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com DCV.

Alguns estudos⁽²⁸⁻³⁰⁾ refletem conclusões anteriores de que há uma associação significativa entre DP e DCV. O risco de DCV é alto em pessoas com DP, podendo ser aumentado nos casos de DP de grau severo. Nestes estudos, os pacientes geralmente apresentam comorbidades. Existem evidências que mostram que a DP, assim como as DCV, estão associadas a outras doenças sistémicas, como diabetes e artrite reumatóide. Portanto, o tratamento da DP pode melhorar não apenas as DCV, mas também outras doenças sistémicas. Na verdade, como já discutido anteriormente, se a DP pode causar doença sistémica através das vias inflamatórias comuns, então este poderia ser um potencial tratamento causa-efeito na prevenção e/ou reversão de DCV e outras doenças sistémicas simultaneamente.

Devemos também noticiar que os medicamentos usados para o tratamento e prevenção da DCV, nomeadamente as estatinas têm mostrado impacto positivo no resultado do tratamento periodontal. Vários mecanismos foram propostos em relação ao efeito das estatinas no resultado da DP, mas, novamente, são necessários mais estudos.

Assim, e segundo, *Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases de 2013* em conjunto com alguns estudos⁽²⁸⁻³⁰⁾, concluiu-se que há um corpo robusto de evidência epidemiológicas que conclui que a periodontite aumenta o risco de DCV futura. Não obstante, apesar dos estudos *in vitro*, em modelos animais e clínicos apoiem a interação e o mecanismo biológico, os ensaios de intervenção até o momento não são adequados para tirar conclusões adicionais. Mais pesquisas são necessárias para examinar a causa da heterogeneidade nos resultados e para formar conclusões robustas. Uma definição de caso clínico universal para DP em estudos de coorte futuros também deve ser adotada para identificar uma possível heterogeneidade.

Finalmente, os profissionais de saúde devem estar a par da evidência científica mais emergente, alertando os seus pacientes que a periodontite é um fator de risco para o desenvolvimento de DCV.

5.9 Doença periodontal e deficiência cognitiva

Estudos recentes⁽³²⁻³³⁾ investigam a relação entre doenças neurodegenerativa e psiquiátricas com a DP. A presente revisão vai focar-se sobre as duas principais doenças: a esquizofrenia (EQ) e a doença de Alzheimer (DA).

A EQ é um transtorno mental caracterizado por uma desintegração dos processos de pensamento e da capacidade de resposta emocional. De facto, manifesta-se mais comumente como alucinações auditivas, delírios paranóicos ou bizarros, fala e pensamento desorganizados, sendo acompanhada por disfunção social ou ocupacional significativa. A causa exata da esquizofrenia ainda não é conhecida, contudo há fortes indícios de que resulta de anormalidades no desenvolvimento e maturação do cérebro que afetam adversamente os circuitos neurais e os sistemas de neurotransmissores. A resposta emocional diminuída, a escassez da fala e a falta de objetivos podem resultar da

deficiência de dopamina nas áreas pré-frontais. Os níveis elevados do neurotransmissor serotonina também foram implicados como uma possível causa de sintomas.

Os problemas ao nível da cavidade oral avançam de tal forma que a DP é vista frequentemente em pacientes com esquizofrenia por vários motivos: a doença prejudica a capacidade de planear e realizar procedimentos de higiene oral. Alguns dos medicamentos antipsicóticos têm efeitos adversos, como xerostomia ou boca seca, sendo que os doentes têm acesso limitado ao tratamento devido à falta de recursos financeiros e número adequado de dentistas para fornecer cuidados especiais⁽³²⁻³³⁻⁶³⁾. Os relatos da associação entre esquizofrenia e doença periodontal até agora concluíram apenas uma ligação unidirecional com a má saúde periodontal em esquizofrénicos sendo atribuída a uma negligência parcial ou total da saúde bucal.

A doença periodontal considerada com uma doença inflamatória crónica leva a um aumento dos níveis de *P.gingivalis*, bem como níveis elevados de citocinas, como as interleucinas, que podem modular o metabolismo dopaminérgico levando ao desenvolvimento de esquizofrenia⁽³²⁻³³⁾.

Assim, novos estudos⁽³²⁻⁶³⁾ revelam que a IL-1 β e IL-6, as principais citocinas na doença periodontal afetam o mecanismo dos neurotransmissores. Eles modulam o metabolismo dopaminérgico e aumentam a sobrevivência da dopamina, inibindo assim a libertação de glutamato, eventualmente levando à hipofunção dos receptores de glutamato N-Metil-D-Aspartato (NMDA) levando à esquizofrenia. Estas citocinas também estão significativamente elevadas e são ativamente responsáveis pela destruição do tecido na doença periodontal.

Fawzi *et al.*⁽³³⁾ revelou níveis salivares aumentados de *Pg* em pacientes esquizofrénicos em comparação com pacientes-controlo, observando-se ainda outro achado que relaciona a gravidade dos sintomas psicóticos na esquizofrenia com a quantidade de níveis de *Pg*. Ainda, um controlo inadequado da placa bacteriana devido à doença mental, xerostomia decorrente do uso de medicação antipsicótica associada ao acesso precário a bons cuidados odontológicos por motivos financeiros em pacientes esquizofrénicos contribui para a má saúde periodontal.

A maioria dos estudos⁽³²⁻³³⁾ que correlacionam doenças periodontais com esquizofrenia são estudos observacionais que avaliaram a saúde oral em pacientes hospitalizados. Muitos desses estudos focaram-se na saúde mental de pacientes esquizofrênicos, contribuindo para a má higiene oral, mas muito poucos investigaram os efeitos da medicação antipsicótica usada na esquizofrenia sobre o estado periodontal. Assim, os achados dos estudos sugerem que, embora não seja definitivo, o papel da doença periodontal na patogénese da esquizofrenia não pode ser descartado. No entanto, outros trabalhos de intervenção a longo prazo, incluindo a gestão periodontal de pacientes esquizofrênicos, a monitorização do perfil de citocinas, seguido da avaliação das mudanças no estado esquizofrênico desses pacientes precisam ser realizados.

A DA é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo comprometimento da cognição e severa perda de memória. A sua etiologia ainda é desconhecida, mas sua fisiopatologia é revelada: a neuroinflamação parece ser seu principal factor.

Uma das moléculas pró-inflamatórias, o fator de necrose TNF- α , é neurotóxico e regulador mestre das alterações fenotípicas pró-aterogénicas. O TNF- α está elevado na DA e coloniza placas amilóides no cérebro humano (e também em modelos animais) levando à morte neuronal.

Yoo J. J. *et al.*⁽³⁵⁾, mostraram que indivíduos com perda dentária apresentaram risco maior de demência do que aqueles sem perda dentária, sendo que uma história de tratamento periodontal estava associada a uma diminuição na perda de dentes, mas também a um risco significativamente reduzido de demência. Segundo Kim *et al.*⁽³⁴⁾, a função mastigatória prejudicada, provocada pela perda do dente, leva à diminuição do suprimento sanguíneo cerebral, da atividade cortical cerebral e da concentração de oxigénio no sangue. A menor eficiência mastigatória conduz à ingestão nutricional inadequada, o que pode aumentar o risco de demência. Além disso, os mecanorreceptores perirradiculares transmitem informações espaciais ao cérebro durante a mastigação, ajudando a manter a atividade neuronal. Após a perda do dente, essa função diminui, o que pode resultar na redução da atividade cerebral.

Marcadores inflamatórios como IL-1, IL-6 e TNF- α da DP parecem estar associados ao declínio cognitivo que leva à DA. Num estudo caso-controlo, Farhad *et al.*⁽³⁸⁾ avaliaram

o risco de periodontite crónica na DA por meio da avaliação dos níveis séricos de TNF- α , considerado um fator fundamental para o desenvolvimento da DA. Os resultados revelaram um aumento três vezes superior de TNF- α em pacientes com periodontite crónica que sofrem de DA em comparação com pacientes com DA com um periodonto saudável. Portanto, era evidente que níveis elevados de TNF- α como resultado da periodontite crónica seriam inegáveis contribuidores para a degeneração neuronal extensa na DA. Depois de ajustar todas as variáveis, os investigadores concluíram que a carga inflamatória periodontal aumenta a deposição de amilóide no cérebro em áreas mais propensas à deposição de amilóide, sendo é um fator importante no desenvolvimento de DA.

O TNF- α é considerado a citocina inflamatória responsável pela regulação da cascata celular de eventos na resposta neuro inflamatória. O TNF- α exerce influência exacerbando a gliose, desmielinização, inflamação, deterioração da barreira hematoencefálica e, eventualmente, levando à morte celular.

De forma indireta, as bactérias orais podem iniciar a progressão da DA pela libertação de citocinas pró-inflamatórias e proteínas inflamatórias, como a PCR, IL-1 e IL-6, bem como o TNF- α . Estas moléculas, ao atingir o cérebro induzem a ativação das células da glia aumentando a produção de proteínas β -amilóide e P-taus, resultando num maior grau de neurodegeneração e desenvolvimento de DA.

Além disso, o TNF- α pode atuar como um marcador diagnóstico de alta sensibilidade e especificidade para doença periodontal em pacientes com DA. No entanto, mais estudos caso-controlo são necessários para confirmar os achados da investigação atual. Por outro lado, ensaios clínicos randomizados com períodos de acompanhamento mais longos são fulcrais para fortalecer o corpo científico de evidência e para determinar o mecanismo subjacente de ligação entre a periodontite e a DA.

Nesta perspectiva, os indivíduos devem manter a higiene oral e as políticas de saúde devem facilitar o acesso aos cuidados de saúde oral para quem tem dificuldade em cuidar da própria higiene oral. Parece razoável considerar os problemas de saúde periodontal como um fator de risco modificável de comprometimento cognitivo e demência, sendo que o tratamento precoce da periodontite pode limitar a gravidade e a

progressão das lesões cognitivas. Pesquisas futuras usando exames mais precisos, especialmente no âmbito psiquiátrico, e utilização de outros marcadores inflamatórios sistêmicos são recomendados.

5.10 Doença periodontal e artrite reumatoide (AR)

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica imunomediada, com etiologias multifatoriais, caracterizada por edema articular, sensibilidade articular e destruição das articulações sinoviais. A AR envolve fatores genéticos, ambientais autoimunes, infecções, género e hábitos tabágicos. Várias outras condições foram identificadas como comorbilidades para AR, incluindo doenças cardiovasculares, neoplasias e osteoporose. Embora a AR seja uma doença das articulações e a periodontite uma doença dos tecidos moles orais e do osso alveolar, ambas as entidades patológicas incluem inflamação crônica resultando na ruptura do tecido conjuntivo e erosão óssea. Assim a AR e a periodontite têm fisiopatologia semelhante, caracterizada por inflamação destrutiva.

A *Porphyromonas gingivalis* é considerada um patógeno crítico na periodontite e o único patógeno humano atualmente conhecido que expressa a *peptidil arginina desaminase (PAD)*. Esta enzima gera epítomos citrulinados reconhecidos por anticorpos anti-proteína citrulinada (AAPC) que foram associados à AR. Assim a citrulinação de proteínas por *Pg* e a geração subsequente de autoantígenos que impulsionam a autoimunidade na AR representam uma possível ligação causal entre essas duas doenças.

No estudo de Molon *et al.* ⁽⁶⁴⁾ sugeriram duas teorias que explicam a influência da DP na AR: a primeira é iniciada pelo aumento da prevalência de *Pg* produtor de *PAD* no microambiente da doença periodontal, levando ao aumento da citrulinação local da geração de bandas de peptídeos de AAPCs. A segunda é representada pela reatividade cruzada de AAPCs gerados por patógenos periodontais com antígenos presentes no microambiente articular, agravando ainda mais a inflamação associada à AR. Esta amplificação da reação auto-imune terminaria na inflamação crônica e prejudicial que caracteriza a artrite.

Renvert S. *et al.*⁽³⁸⁾ demonstraram que a AR estava associada ao diagnóstico de periodontite. O seu estudo⁽³⁸⁾ revelou que a AR estava associada à periodontite com um OR de 2,5. Dentro da coorte, a base populacional corresponde a pacientes idosos com AR, e aproximadamente 90% dos indivíduos de ambos os grupos de estudo receberam atendimento odontológico regular, o que pode ser a razão para a frequência relativamente baixa de periodontite relatada. Assim, deve-se reconhecer que tal associação não sugere uma relação causal direta.

Beyer K. *et al.*⁽⁴¹⁾ mostrou também que *P. gingivalis* poderia contribuir para a geração de ACPAs em pacientes com AR. A sua investigação⁽⁴¹⁾ mostra também interesse sobre o microbioma subgengival de indivíduos com doença AR ativa, sendo que este difere daqueles com doença em remissão. Além da atividade da doença, o uso de prednisolona, um medicamento anti-inflamatório, o tabagismo e o estado periodontal tiveram impacto significativo na composição e diversidade do microbioma. A integração dos perfis do microbioma com a saúde bucal e os parâmetros de AR resultou em dois tipos de comunidade microbiana de composição distinta. Em pacientes com AR com doença ativa, a medicação antiinflamatória como parte da terapia para AR foi associada a um melhor estado de saúde oral e microbioma subgengival mais saudável, em comparação com os pacientes com AR em remissão, especialmente aqueles em remissão que eram fumadores ativos. Pacientes fumadores com AR em remissão podem beneficiar particularmente de um programa de tratamento periodontal sistemático. Os resultados atuais sugerem um papel potencial para os tipos de comunidade microbiana oral na estratificação do paciente para a previsão do resultado da doença e terapia personalizada. Estudos longitudinais devem ser conduzidos para elucidar a relação entre a dinâmica da doença da AR e o microbioma subgengival.

Os estudos⁽³⁷⁻³⁸⁻⁴¹⁾ encontraram uma associação positiva estatisticamente significativa, mas fraca, entre artrite reumatóide e periodontite. Existem algumas evidências de que a periodontite pode contribuir para a patogénese da artrite reumatóide e, portanto, estudos longitudinais são necessários para esclarecer essa associação.

5.11 Doença periodontal e osteoporose

A osteoporose (OP) afeta mais de 20 milhões de pessoas e resulta em quase 2 milhões de fraturas por ano, ocorrendo a maioria em mulheres. A OP é uma doença esquelética que resulta de um desequilíbrio entre a taxa de formação e reabsorção óssea que leva à perda de massa mineral óssea. A perda do componente mineral do osso leva a uma maior tendência do osso a quebrar-se. Esta doença é caracterizada pela redução da massa óssea e alterações micro-arquitetônicas do osso, o que leva a um aumento da fragilidade óssea e a um aumento do risco de fratura. A osteoporose é classificada em primária ou secundária. A osteoporose primária está associada ao aumento da idade e/ou diminuição das hormonas sexuais. Por outro lado, a osteoporose secundária implica uma causa subjacente, como o uso de glicocorticóides, doenças sistémicas que afetam a renovação óssea ou baixa ingestão de cálcio. Assim a osteoporose causa redução da massa óssea, enquanto a doença periodontal causa reabsorção do osso alveolar. Ambas as condições têm fatores de risco comuns, como tabagismo, mau estado nutricional, idade e deficiência imunológica.

O aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1B, a IL-6, o TNF- α e o RANKL, é um fator importante na patogénese e progressão da doença periodontal e da osteoporose. Dado que tanto a osteoporose como as doenças periodontais são doenças destruidoras dos ossos, o risco de DP pode aumentar devido à OP. Uma densidade óssea alveolar diminuída é mais suscetível à reabsorção pelo efeito da infecção periodontal coexistente ou subsequente e inflamação, devido à OP é uma hipótese estabelecida confirmada por modelos animais experimentais⁽⁴⁴⁾.

A revisão sistemática de Lohana, M. H *et al.*⁽⁴²⁾ mostrou que o efeito da osteoporose nas mulheres é claro, visto que no período pós-menopausa, devido à deficiência de estrogénio, a estrutura óssea é reduzida e alterada. Muitas dessas alterações levam, em última análise, à perda óssea e à osteopenia ou, de modo mais grave, à osteoporose. Por outro lado, devido às alterações hormonais durante esse período, as mulheres estão mais suscetíveis às doenças periodontais, principalmente, se não forem atendidas nesse período da saúde bucal, as mulheres apresentam um risco aumentado de periodontite.

Segundo Hernández-Vigueras S. *et al.*⁽⁴³⁾, a presença de osteoporose/osteopenia não influencia a prevalência de periodontite em mulheres na pós-menopausa. A presença

de bactérias periodontopatogénicas não foi suficiente para confirmar a doença, embora não tenha sido examinada a influência da DP na prevalência dos patógenos analisados. Provavelmente, a deteção dessas espécies bacterianas pode estar favoravelmente mais relacionada à profundidade da bolsa observada do que ao diagnóstico de periodontite, pois bolsas mais profundas oferecem um melhor ambiente para microorganismos anaeróbios e, conseqüente colonização mais extensa. Além disso, Juluri R. *et al.*⁽⁴⁴⁾ reportam que a OP pós-menopausa está associada a um aumento da incidência e gravidade da doença periodontal. Os potenciais mecanismos propostos argumentam que na OP, a baixa densidade mineral óssea (DMO) nos ossos da mandíbula pode estar associada a baixa densidade óssea sistémica. Esta baixa densidade óssea ou perda de densidade óssea pode levar a um aumento da suscetibilidade à reabsorção do osso alveolar em áreas de periodontite. Fatores sistémicos que têm lócus modificados em resposta à infecção periodontal também podem afetar a remodelação óssea. De facto, indivíduos com perda óssea sistémica são conhecidos por terem produção sistémica aumentada de citocinas, nomeadamente IL-1 e IL-6, que podem ter efeitos no osso a nível global, incluindo o osso da maxila e da mandíbula. A baixa densidade resultante nos ossos maxilares leva ao aumento da porosidade alveolar, alteração do padrão trabecular e reabsorção óssea alveolar mais rápida após invasão por patógenos periodontais. Foi demonstrado que as infecções periodontais aumentam a produção local de citocinas que, por sua vez, aumentam a atividade osteoclástica local, resultando em aumento da reabsorção óssea. Fatores genéticos que predispõem uma pessoa à perda óssea sistémica também influenciam ou predispõem uma pessoa à destruição periodontal. Também, o aumento da expressão génica de IL-6 com a idade pode ser a razão pela qual tanto a OP, quanto as doenças periodontais crónicas estão relacionadas com a idade. Além disso, certos fatores associados ao estilo de vida, como tabagismo e ingestão de cálcio abaixo do ideal, entre outros, podem colocar os indivíduos em risco de desenvolver OP e doença periodontal.

Assim, a osteoporose e a periodontite são doenças com reabsorção óssea excessiva. Pode haver uma interrupção da homeostasia envolvendo a remodelação óssea, o equilíbrio hormonal, bem como a progressão e resolução da inflamação. Existem vários fatores de risco compartilhados e o seu impacto interativo está surgindo, sendo que na

verdade, a osteoporose não pode ser a causa do aparecimento da doença periodontal, mas após o início da doença, pode ser um fator contribuidor para a exacerbação ou persistência da doença.

Dadas as limitações desta revisão, parece claro que são necessários estudos com amostras maiores e diagnósticos padronizados para a osteoporose e doença periodontal, com o fim de esclarecer se a osteoporose é um fator de risco para a doença periodontal e, em caso afirmativo, em que extensão.

5.12 Doença periodontal e efeitos colaterais durante a gravidez

O aumento do nível de progesterona e estrogénio no plasma durante a gravidez pode afetar a estrutura periodontal, por meio da interferência na composição da microflora subgingival, no sistema imunológico materno facilitando a produção de mediadores pró-inflamatórios. A maior vulnerabilidade dos tecidos dentais à DP é principalmente devido ao edema e aumento da vascularização do tecido dentário. Assim, a prevalência de periodontite é alta em mães grávidas (40%)⁽⁴⁵⁾, sendo que mães com periodontite têm sete vezes maior risco de ter bebé prematuro ou com baixo peso ao nascer. Foi relatado que mulheres grávidas com doença periodontal apresentam risco aumentado de resultados adversos na gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascer⁽⁴⁷⁾. O nascimento prematuro e o BPN são considerados um desafio primário de saúde pública e o determinante biológico mais relevante da sobrevivência de recém-nascidos, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.

A literatura⁽⁴⁵⁾ mostra que problemas de saúde periodontal entre outros de saúde oral são considerados fatores de risco para o nascimento prematuro e/ou BPN. No entanto, a associação entre o estado de saúde periodontal de uma mulher grávida e os resultados adversos da gravidez ainda é controverso.

Segundo Teshome A. *et al.*⁽⁴⁵⁾, a doença periodontal está associada ao BPN e ao nascimento prematuro (OR= 2,09 a 4,19). Observa-se uma associação entre DP e prematuridade e BPN. Assim as mães grávidas com diagnóstico de DP podem ter um alto risco de ter um filho prematuro e com BPN, independentemente de outros fatores. Num

estudo de coorte de Figueiredo M. *et al.*⁽⁴⁷⁾ revelou-se a alta prevalência de doença periodontal em gestantes, sendo também preocupantes as taxas de doença grave da DP.

HeozorEjiofor Z *et al.*⁽⁴⁶⁾, numa revisão sistemática da Cochrane, mostraram que o impacto do tratamento periodontal no nascimento prematuro não é claro: a qualidade da evidência era baixa. Existe evidência de baixa qualidade publicada que mostra que o tratamento periodontal pode reduzir o BPN em comparação com nenhum tratamento. Assim, o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Ainda não está claro se o tratamento periodontal leva a uma diferença na mortalidade perinatal (incluindo mortes fetais e neonatais até os primeiros 28 dias após o nascimento) e pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com doença periodontal. Na verdade, as evidências mais fortes consistem em estudos conduzidos em animais e humanos onde se apoia o conceito de que as infeções periodontais fornecem um portal para a disseminação hematogénica de microrganismos orais e seus produtos, que chegam à unidade fetal-placentária. Essa via direta está associada a respostas inflamatórias/ imunológicas na unidade fetal-placentária que induzem uma série de resultados adversos, que dependem do momento e da gravidade da exposição. Além disso, exposições mais baixas podem induzir hipercontratilidade do útero, dilatação cervical e perda da integridade da membrana, levando ao parto prematuro. A estrição de crescimento e entrega pré-termo mais cedo estão associadas a exposições mais altas e/ou mais precoces. Exposições ainda maiores podem levar ao aborto espontâneo, aborto tardio e nados mortos.

As principais variáveis são a presença e os níveis de microrganismos e componentes microbianos no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, aspirados respiratórios neonatais, placenta, membranas fetais, tecidos fetais (natimortos), títulos de anticorpos para microrganismos orais no soro materno (todos os isotipos) e sangue do cordão umbilical (IgM). Em humanos, o *Fusobacterium nucleatum* foi detectado em líquidos amnióticos em casos de nascimento prematuro, e no líquido amniótico e tecidos fetais em casos de nados mortos. Anti-F. anticorpos IgM nucleatum também foram detectados no sangue do cordão umbilical em casos de nascimento prematuro. Ainda, a *Porphyromonas gingivalis* foi detectada em tecidos placentários de partos prematuros e anti-P. *Gingivalis* IgM anticorpos têm sido frequentemente detectados no sangue do

cordão fetal. *Bergeyella sp.* foram detectados em fluidos amnióticos e sangue do cordão em casos de nascimento prematuro.

Assim, a doença periodontal grave aumentou a possibilidade de resultados negativos neonatais e maternos, como restrição de crescimento fetal, vulvovaginite e ruptura prematura da membrana⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁻⁶²⁾. Por outro lado, vários estudos de intervenção bem conduzidos e com potência adequada ao longo da última década demonstraram que a terapia periodontal não cirúrgica administrada durante o segundo trimestre não melhora os resultados da gravidez⁽⁴⁶⁾. A maioria dos estudos epidemiológicos, até à data, focou-se em medidas clínicas da doença periodontal, que podem não refletir adequadamente a carga infecciosa/inflamatória presente em mulheres grávidas. É importante ressaltar que o registo de sangramento após a sondagem muitas vezes foi omitido. Além disso, estas medidas geralmente foram avaliadas em um único ponto no tempo e, portanto, não permitem a determinação do impacto das alterações e da duração das exposições durante a gestação relacionadas ao biofilme bacteriano e aos estados inflamatórios maternos e fetais. São desejáveis pelo menos duas avaliações, realizadas no início/antes da gravidez e novamente próximo ao parto. Assim, recomenda-se que a saúde oral e a saúde periodontal, em particular, devem ser mantidas ou restabelecidas em mulheres grávidas, com atenção específica à redução da infecção microbiana periodontal e respostas inflamatórias relacionadas.

5.13 Doença periodontal e infeção do trato respiratório.

As doenças respiratórias são responsáveis pelo alto índice de mortalidade e morbidade dos humanos. A doença periodontal pode alterar as condições ambientais para permitir a colonização da mucosa e infeção por patógenos respiratórios. A aspiração de conteúdo oral-faríngeo, como partículas de alimentos e saliva rica em bactérias, relacionaria a periodontite e as infeções respiratórias. A concentração de bactérias na saliva é muito alta e espécies de bactérias na cavidade oral foram encontradas nos pulmões de pacientes com DPOC (doença pulmonar obstrutivo crônica) e vários patógenos respiratórios como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter cloacae* foram encontrados no biofilme dental de indivíduos suscetíveis. Além disso, muitas espécies de bactérias periodontais foram

cultivadas a partir de fluidos pulmonares infectados, como *Porphyromonas gingivalis*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* e *Actinomyces*. Estes achados são uma evidência direta da associação positiva entre doença periodontal e infecção do trato respiratório.

Acredita-se que algumas doenças respiratórias e a periodontite compartilhem uma fisiopatologia semelhante que, em última análise, resulta na destruição do tecido conjuntivo. As hipóteses sugerem que bactérias na cavidade oral podem ser aspiradas junto com patógenos respiratórios e afetam a adesão dos organismos posteriores ao epitélio respiratório, que conseqüentemente causam doença pulmonar. É possível que as condições periodontais se combinem com outros fatores, como o tabagismo, poluentes ambientais, alergias e genética, contribuindo para a progressão da doença pulmonar.

Os estudos de Parashar P. *et al.*⁽⁴⁹⁾, mostraram um índice significativamente mais alto do índice periodontal, do índice de placa e do índice gengival nos pacientes do grupo de doenças de teste em comparação com o grupo controle. Fernández-Plata R. *et al.*⁽⁵⁰⁾ mostraram que após o controle de idade, sexo, dias de internamento, óbito e nível socioeconómico, as doenças respiratórias infecciosas que estiveram significativamente associadas à doença periodontal grave foram: HIV/SIDA, pneumonia, tuberculose pulmonar e suas sequelas e abscesso pulmonar. O cancro do pulmão e as doenças pleurais também foram significativamente associadas à doença periodontal grave. Ainda, condições que estiveram significativamente associadas à DP incluíram tumores malignos e condições pleurais. Zhou X. *et al.*⁽⁵¹⁾ mostraram que as percentagens de IP ($P = 0,045$) e $CAL \geq 5\text{mm}$ no local ($P = 0,01$) foram significativamente associadas a um risco aumentado de DPOC, enquanto os patógenos não foram associados à DPOC. Yang L. *et al.*⁽⁵²⁾, revelaram que a incidência cumulativa de pneumonia foi significativamente menor no grupo com tratamento periodontal.

Segundo Si Y. *et al.*⁽⁵³⁾, os participantes com DPOC mais grave eram mais propensos a ter doença periodontal grave. PB, CAL, IP, perda óssea alveolar e o número de dentes foram significativamente associados a todos os estágios da DPOC, tendo, assim, sido encontrada uma forte associação entre periodontite e DPOC.

As hipóteses sugerem que bactérias na cavidade oral podem ser aspiradas junto com patógenos respiratórios e afetam a adesão dos organismos posteriores ao epitélio respiratório, que subsequentemente causam doença pulmonar. A placa bacteriana também pode fornecer nutrição para os patógenos no trato respiratório, especialmente em pacientes com higiene oral deficiente. A doença periodontal pode alterar as condições ambientais para permitir a colonização da mucosa e infecção por patógenos respiratórios. A aspiração do conteúdo da faringe oral, como partículas de alimentos e saliva rica em bactérias, relacionando a periodontite e as infecções respiratórias.

Estes achados indicam a importância potencial da promoção da higiene oral na prevenção e no tratamento da DPOC, pneumonia e outras condições pulmonares. Portanto, o tratamento periodontal está associado a uma diminuição do risco de pneumonia e outras condições pulmonares. Embora estudos adicionais sejam necessários para esclarecer a relação causal entre a periodontite e a saúde respiratória e explorar os mecanismos biológicos subjacentes à associação observada.

Efetivamente, médicos e médicos dentistas devem estar mais atentos à correlação entre doenças periodontais e infecções do trato respiratório. Estes achados podem fornecer evidências aos formuladores de políticas de que o tratamento periodontal é um fator potencialmente modificável na prevenção primária das doenças respiratórias.

5.14 Doença periodontal e COVID-19

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a COVID-19, doença associada ao vírus SARS-CoV-2, como uma pandemia global. Este vírus espalhou-se por aproximadamente 215 países com mais de quarenta e nove milhões de casos e mais de 1,24 milhão de mortes⁽⁶⁶⁾ em todo o mundo. A pandemia COVID-19 resultou num enorme fardo para a sociedade e a saúde. Estudos⁽⁵⁴⁾ demonstraram que o sexo, idade avançada e presença de comorbilidades, incluindo diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e cancro, podem aumentar o risco de mortes associadas a COVID-19. Até ao momento, nenhum estudo examinou o impacto da doença periodontal na infecção por COVID-19 e resultados associados.

Sabe-se que a DP e as síndromes metabólicas como obesidade, diabetes e hipertensão são mais elevadas nesta população. Foi relatado que o microbioma patogénico encontrado em diferentes partes do corpo, como cavidade oral, pulmões e intestino, aumenta a inflamação e a carga oxidativa. A disbiose oral como resultado do aumento da placa bacteriana na periodontite pode fornecer um ambiente para o transporte oral de patógenos respiratórios e causar complicações na COVID-19. As evidências existentes sugerem que as pessoas com periodontite podem ter um risco aumentado de desenvolver doenças sistémicas subsequentes, incluindo doenças cardiovasculares, hipertensão, doenças respiratórias, diabetes e cancro. Foi sugerido que a COVID-19 poderia estar relacionado à doença periodontal devido aos fatores de risco compartilhados, que incluem obesidade, idade e hipertensão.

Neste estudo⁽⁵⁴⁾, o risco de mortalidade aumentou significativamente em participantes com gengivas doridas ou sangrando após infeção por COVID-19. Os resultados sugerem que a carga bacteriana oral em pessoas com doença periodontal pode influenciar o prognóstico após a infeção por COVID-19 e apoia a sugestão de que o microbioma oral pode estar associado a complicações graves de COVID-19. Assim, a DP que ocorre devido a bactérias gram negativas pode agravar os sintomas de COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 e os agentes da cavidade oral desempenham um papel crítico no aumento da resposta inflamatória e da ativação de citocinas. A má saúde oral mostra uma ligação direta com a infeção por COVID-19 e um maior risco de doença grave em pacientes com COVID-19. Tal, indica a importância de uma boa higiene oral e gestão da doença periodontal, especialmente enquanto os serviços médico-dentários estão a funcionar abaixo dos seus níveis de capacidade pré-COVID-19. As sugestões para pesquisas futuras incluem: usar informações atualizadas de resultados de testes adicionais de COVID-19, com acompanhamento mais longo para adquirir estimativas mais precisas do efeito da doença periodontal no risco de infeção por COVID-19 e resultados associados; utilização de registos médicos e hospitalares vinculados em análises futuras.

6. Conclusão:

O corpo humano possui múltiplos sistemas de órgãos, e esses sistemas são íntima e mutuamente dependentes entre si. Como resultado, doenças que afetam um conjunto de órgãos ou os seus componentes podem contribuir para a ocorrência e evolução de uma doença específica noutros locais do corpo. A influência da saúde oral na saúde geral de uma pessoa foi examinada nas últimas décadas por um vasto número de pesquisas. A observação da existência de uma relação entre periodontite e doenças sistêmicas pode expandir significativamente a valorização da saúde oral e da prática médico-dentária.

Os estudos das associações de doenças sistêmicas relevantes com a periodontite e a saúde oral são ainda temáticas pouco estudadas. Para a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), pneumonia, doença renal crónica, artrite reumatoide, disfunção erétil, comprometimento cognitivo, obesidade, síndrome metabólica e cancro, os estudos realizados são em grande parte estudos transversais de caso-controlo, havendo poucos estudos de coorte prospectivos. Reconhece-se, ainda, a ausência de estudos de intervenção periodontal ou ensaios clínicos randomizados.

A população, bem como os profissionais médicos não odontológicos, devem ser informados de que as doenças periodontais desempenham um papel importante na saúde global. Devido a uma possível relação etiopatogénica entre a periodontite e várias doenças sistêmicas, os pacientes com doença periodontal grave devem ser encaminhados para rastreamento de DCV, diabetes, SM e outras doenças sistêmicas. Pacientes com tendência ou com diagnóstico de certas doenças sistêmicas também podem ser encaminhados para os dentistas, com o objetivo de verificar e tratar a doença periodontal. As lesões inflamatórias orais apresentam diferentes mecanismos quanto à possível associação com doenças sistêmicas. É necessário fortalecer a cooperação entre os diferentes departamentos clínicos e tratar a doença com uma visão holística.

7. Referências Bibliográficas:

1. Michèle Reners. La parodontologie toute simplement. Condé-sur-Noireau : Information dentaire ; 2018
2. Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 106–112.
3. Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 106–112. doi.org/10.1111/jcpe.12077
4. Papananou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(December 2017), S173–S182. doi.org/10.1002/JPER.17-0721
5. Kalakonda, B., Koppolu, P., Baroudi, K., & Mishra, A. (2016). Periodontal systemic connections-novel associations-a review of the evidence with implications for medical practitioners. *International Journal of Health Science*, 10(2), 293–307. doi.org/10.12816/0048820
6. Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 42(1), 27–35. doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001
7. Goodson, J. M. (2020). Disease reciprocity between gingivitis and obesity. *Journal of Periodontology*, 91(S1), S26–S34. doi.org/10.1002/JPER.20-0046
8. Martinez-Herrera, M., Silvestre-Rangil, J., & Silvestre, F. J. (2017). Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(6), e708–e715. doi.org/10.4317/medoral.21786

9. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010 Dec;81(12):1708-24. doi: 10.1902/jop.2010.100321.
10. Pérez-Losada, F. de L., Jané-Salas, E., Sabater-Recolons, M. del M., Estrugo-Devesa, A., Segura-Egea, J. J., & López-López, J. (2016). Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(4), e440–e446. doi.org/10.4317/medoral.21048
11. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S, Iheozor-Ejiofor Z. Treatment of periodontal disease for glyceamic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD004714. DOI: 10.1002/14651858.CD004714.pub3.
12. Pedroso, J. de F., Lotfollahi, Z., Albattarni, G., Arrruda Schulz, M., Monteiro, A., Sehnem, A. L., ... Jardini, M. A. N. (2019). Influence of Periodontal Disease on cardiovascular markers in Diabetes Mellitus patients. *Scientific Reports*, 9(1), 1–9. doi.org/10.1038/s41598-019-52498-7
13. Kim, J. Y., Lee, G. N., Song, H. C., Park, Y. M., Ahn, Y. B., Han, K., & Ko, S. H. (2020). Association between Fatty Liver Index and Periodontitis: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Scientific Reports*, 10(1), 1–7. doi.org/10.1038/s41598-020-60797-7
14. Wijarnpreecha, K., Panjawatanan, P., Cheungpasitporn, W., Lukens, F. J., Harnois, D. M., Pungpapong, S., & Ungprasert, P. (2020). The association between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 29(2), 211–217. doi.org/10.15403/jgld-841
15. Grønkjær, L. L. (2015). Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE Open Medicine*, 3, 205031211560112. doi.org/10.1177/2050312115601122
16. Daudt LD, Musskopf ML, Mendez M, Remonti LLR, Leitão CB, Gross JL, Weidlich P, Oppermann RV. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a

- systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res.* 2018 May 24;32:e35. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0035. PMID: 29846383.
17. Gobin, R., Tian, D., Liu, Q., & Wang, J. (2020). Periodontal diseases and the risk of metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11(June), 1035–1057. doi.org/10.3389/fendo.2020.00336
 18. Hlushchenko, T. A., Batig, V. M., Borysenko, A. V., Tokar, O. M., Batih, I. V., Vynogradova, O. M., & Boychuk-Tovsta, O. G. (2020). Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome. *Journal of Medicine and Life*, 13(3), 289–292. doi.org/10.25122/jml-2020-0073
 19. Ricardo, A. C., Athavale, A., Chen, J., Hampole, H., Garside, D., Marucha, P., & Lash, J. P. (2015). Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: Results from the third national health and nutrition examination survey. *BMC Nephrology*, 16(1), 1–7. doi.org/10.1186/s12882-015-0101-x
 20. Grubbs, V., Vittinghoff, E., Beck, J. D., Kshirsagar, A. V., Wang, W., Griswold, M. E., ... Young, B. (2015). Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. *Journal of Periodontology*. doi.org/10.1902/jop.2015.150195
 21. Xiao, L., Zhang, Q., Peng, Y., Wang, D., & Liu, Y. (2020). The effect of periodontal bacteria infection on incidence and prognosis of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(15), e19698. doi.org/10.1097/MD.00000000000019698
 22. Wei, Y., Zhong, Y., Wang, Y., & Huang, R. (2020). Association between periodontal disease and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. doi.org/10.4317/medoral.24308
 23. Shao, J., Wu, L., Leng, W. D., Fang, C., Zhu, Y. J., Jin, Y. H., & Zeng, X. T. (2018). Periodontal disease and breast cancer: A meta-analysis of 1,73,162 participants. *Frontiers in Oncology*, 8(DEC), 1–9. doi.org/10.3389/fonc.2018.00601
 24. Maisonneuve, P., Amar, S., & Lowenfels, A. B. (2017). Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(5), 985–995. doi.org/10.1093/annonc/mdx019

25. Kellesarian, S. V., Kellesarian, T. V., Ros Malignaggi, V., Al-Askar, M., Ghanem, A., Malmstrom, H., & Javed, F. (2018). Association Between Periodontal Disease and Erectile Dysfunction: A Systematic Review. *American Journal of Men's Health*, 12(2), 338–346. doi.org/10.1177/1557988316639050
26. Lee, J. H., Choi, J. K., Kim, S. H., Cho, K. H., Kim, Y. T., Choi, S. H., & Jung, U. W. (2017). Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction in Koreans. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 47(2), 96–105. doi.org/10.5051/jpis.2017.47.2.96
27. Oğuz, F., Eltas, A., Beytur, A., Akdemir, E., Uslu, M. Ö., & Güneş, A. (2013). Is There a Relationship Between Chronic Periodontitis and Erectile Dysfunction? *Journal of Sexual Medicine*, 10(3), 838–843. doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02974.x
28. Zardawi, F., Gul, S., Abdulkareem, A., Sha, A., & Yates, J. (2021). Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7(January). doi.org/10.3389/fcvm.2020.625579
29. Roca-Millan, E., González-Navarro, B., Del Mar Sabater-Recolons, M., Marí-Roig, A., Jané-Salas, E., & López-López, J. (2018). Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(6), e681–e690. doi.org/10.4317/medoral.22725
30. Larvin, H., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., & Wu, J. (2021). Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 7(1), 109–122. doi.org/10.1002/cre2.336
31. Czesnikiewicz-Guzik, M., Osmenda, G., Siedlinski, M., Nosalski, R., Pelka, P., Nowakowski, D., ... Guzik, T. J. (2019). Causal association between periodontitis and hypertension: Evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *European Heart Journal*, 40(42), 3459–3470. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz646
32. Shetty S, Bose A. Schizophrenia and periodontal disease: An oro-neural connection? A cross-sectional epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Jan;18(1):69-73. doi: 10.4103/0972-124X.128222. PMID: 24744548; PMCID: PMC3988648.

33. Fawzi, M. M., Fawzi, M. M., El-Amin, H. M., & Elafandy, M. H. (2011). Detection and quantification of *Porphyromonas gingivalis* from saliva of schizophrenia patients by culture and TaqMan real-time PCR: A pilot study. *Life Science Journal*, 8(2), 65–74.
34. Kim, D. hyung, Jeong, S. N., & Lee, J. H. (2020). Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 50(5), 303–312. doi.org/10.5051/JPIS.2000600030
35. Yoo, J. J., Yoon, J. H., Kang, M. J., Kim, M., & Oh, N. (2019). The effect of missing teeth on dementia in older people: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *BMC Oral Health*, 19(1), 1–10. doi.org/10.1186/s12903-019-0750-4
36. M., S. S., M., S. S., A., S.-J., K., Z., O., B., T., T., ... Leszek, J. (2017). Association between periodontal health status and cognitive abilities. The role of cytokine profile and systemic inflammation. *Current Alzheimer Research*. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618388657%0Ahttp://dx.doi.org/10.2174/1567205014666170316163340>
37. Kamber AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, Yi L, McHugh P, Craig RG, Svetcov S, Linker R, Shi C, Glodzik L, Williams S, Corby P, Saxena D, de Leon MJ. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2015 Feb;36(2):627-33. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25491073; PMCID: PMC4399973.
38. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekattain M, Mafi M, Barekattain M, Rafei E. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014 Sep;11(5):549-52. PMID: 25426144; PMCID: PMC4241606.
39. Liu, X., Tian, K., Ma, X., Wang, S., Luo, C., & Du, Q. (2020). Analysis of subgingival microbiome of periodontal disease and rheumatoid arthritis in Chinese: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(7), 1835–1842. doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.040

40. Renvert, S., Berglund, J. S., Persson, G. R., & Söderlin, M. K. (2020). The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease in a population-based cross-sectional case-control study. *BMC Rheumatology*, 4(1), 1–8. doi.org/10.1186/s41927-020-00129-4
41. Beyer, K., Zaura, E., Brandt, B. W., Buijs, M. J., Brun, J. G., Crielaard, W., & Bolstad, A. I. (2018). Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health. *PLoS ONE*, 13(9), 1–18. doi.org/10.1371/journal.pone.0202278
42. Lohana, M. H., Suragimath, G., Rani, A. S., & Kulkarni, P. (2016). Relationship between Osteoporosis and Periodontitis: Review of the literature. *Journal of PEARLDENT*, 7(2), 1. doi.org/10.5958/2229-4457.2016.00006.4
43. Hernández-Vigueras, S., Martínez-Garriga, B., Sánchez, M. C., Sanz, M., Estrugo-Devesa, A., Vinuesa, T., ... Viñas, M. (2016). Oral Microbiota, Periodontal Status, and Osteoporosis in Postmenopausal Females. *Journal of Periodontology*, 87(2), 124–133. doi.org/10.1902/jop.2015.150365
44. Juluri, R., Prashanth, E., Gopalakrishnan, D., Kathariya, R., Devanoorkar, A., Viswanathan, V., & Romanos, G. E. (2015). Association of Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease: A Double-Blind Case-Control Study. *Journal of International Oral Health: JIOH*, 7(9), 119–123. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435630><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4589705>
45. Teshome, A., & Yitayeh, A. (2016). Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: Systematic review. *Pan African Medical Journal*, 24, 1–10. doi.org/10.11604/pamj.2016.24.215.8727
46. Ihezor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glennly AM. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD005297. DOI: 10.1002/14651858.CD005297.pub3. Accessed 16 March 2021.
47. Figueiredo, M. G. O. P., Takita, S. Y., Dourado, B. M. R., de Souza Mendes, H., Terakado, E. O., de Carvalho Nunes, H. R., & da Fonseca, C. R. B. (2019). Periodontal disease: Repercussions in pregnant woman and newborn health—A cohort study. *PLoS ONE*, 14(11), 1–12. doi.org/10.1371/journal.pone.0225036

48. Daalderop, L. A., Wieland, B. V., Tomsin, K., Reyes, L., Kramer, B. W., Vanterpool, S. F., & Been, J. V. (2018). Periodontal disease and pregnancy outcomes: Overview of systematic reviews. *JDR Clinical and Translational Research*, *3*(1), 10–27. doi.org/10.1177/2380084417731097
49. Parashar, P., Parashar, A., Saraswat, N., Pani, P., Pani, N., & Joshi, S. (2018). Original Article, 560–564. doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD
50. Fernández-Plata, R., Olmedo-Torres, D., Martínez-Briseño, D., García-Sancho, C., Franco-Marina, F., & González-Cruz, H. (2015). [Prevalence of severe periodontal disease and its association with respiratory disease in hospitalized adult patients in a tertiary care center]. *Gaceta Medica de Mexico*, *151*(5), 608–613. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526474>
51. Zhou, X., Wang, J., Liu, W., Huang, X., Song, Y., Wang, Z., & Jia, X. (2020). Periodontal status and microbiologic pathogens in patients with chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis: A case–Control study. *International Journal of COPD*. doi.org/10.2147/COPD.S266612
52. Yang, L. C., Suen, Y. J., Wang, Y. H., Lin, T. C., Yu, H. C., & Chang, Y. C. (2020). The association of periodontal treatment and decreased pneumonia: A nationwide population-based cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi.org/10.3390/ijerph17010356
53. Si, Y., Fan, H., Song, Y., Zhou, X., Zhang, J., & Wang, Z. (2012). Association Between Periodontitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Chinese Population. *Journal of Periodontology*, *83*(10), 1288–1296. doi.org/10.1902/jop.2012.110472
54. Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., & Kang, J. (2020). The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Medicine*, *7*(November), 1–7. doi.org/10.3389/fmed.2020.604980
55. Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(December 2017), S219–S229. doi.org/10.1111/jcpe.12951

56. Stanko, Peter & Izakovicova Holla, Lydie. (2014). Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 158. 10.5507/bp.2014.005.
57. Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 106–112. doi.org/10.1111/jcpe.12077
58. Linden, G. J., & Herzberg, M. C. (2013). Periodontitis and systemic diseases: A record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 20–23. doi.org/10.1111/jcpe.12091
59. Nwizu, N., Wactawski-Wende, J., & Genco, R. J. (2020). Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontology 2000*, 83(1), 213–233. doi.org/10.1111/prd.12329
60. Kalakonda, B., Koppolu, P., Baroudi, K., & Mishra, A. (2016). Periodontal systemic connections-novel associations-a review of the evidence with implications for medical practitioners. *International Journal of Health Science*, 10(2), 293–307. doi.org/10.12816/0048820
61. Tonetti, M. S., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 24–29. doi.org/10.1111/jcpe.12089
62. Sanz, M., Marco del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D’Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Shechter, M., Tonetti, M., ... Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), 268–288. doi.org/10.1111/jcpe.13189
63. Kalakonda, B., Koppolu, P., Baroudi, K., & Mishra, A. (2016). Periodontal systemic connections-novel associations-a review of the evidence with implications for

- medical practitioners. *International Journal of Health Science*, 10(2), 293–307. doi.org/10.12816/0048820
64. de Molon, R. S., Rossa, C., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 18). doi.org/10.3390/ijms20184541
65. Penoni, D. C., Leão, A. T. T., Fernandes, T. M., & Torres, S. R. (2017). Possíveis ligações entre a osteoporose e a doença periodontal. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(3), 270–273. doi.org/10.1016/j.rbr.2015.12.002
66. Coke, C. J., Davison, B., Fields, N., Fletcher, J., Rollings, J., Roberson, L., Challagundla, K. B., Sampath, C., Cade, J., Farmer-Dixon, C., & Gangula, P. R. (2021). SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 156. doi.org/10.3390/jcm10010156
67. Linden, G. J., & Herzberg, M. C. (2013). Periodontitis and systemic diseases: A record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 20–23. doi.org/10.1111/jcpe.12091