



Doença periodontal associada a artrite reumatoide, diabetes e doenças cardiovasculares: revisão de literatura

Marcela Borghi Olenski*; Maria Clara Victorino*; Joni Augusto Cirelli**; Angélica Leticia Reis Pavanelli**;
Rogério Margonar*

*Universidade de Araraquara – Uniara, Araraquara SP, Brasil.

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp Foar, Araraquara SP, Brasil.

**Autor para correspondência e-mail: angelica.pavanelli@unesp.br

Palavras-chave

Doença Periodontal
Artrite Reumatoide
Diabetes Mellitus
Doenças Cardiovasculares

Keywords

Periodontal Disease
Rheumatoid Arthritis
Diabetes Mellitus
Cardiovascular Diseases

Resumo: A Organização Mundial da Saúde estima que doenças periodontais graves afetam cerca de 14% da população adulta global, representando mais de um bilhão de casos no mundo. A doença periodontal (DP) é desencadeada pela resposta imune do hospedeiro contra microrganismos patogênicos do biofilme dental e é caracterizada pela destruição do tecido gengival, osso alveolar e tecidos conjuntivos que sustentam o dente. Estudos relatam associações entre a periodontite e artrite reumatoide, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, destacando que quando o periodonto é exposto cronicamente a uma comunidade microbiana disbiótica a qual evoluiu para resistir a uma resposta imune do hospedeiro enquanto promove seu quadro inflamatório, provavelmente tem um impacto adverso na saúde sistêmica. Vários fatores e condições sistêmicas podem interferir e modular a resposta do hospedeiro, como espécies de patógenos abundantes na cavidade oral, principalmente bactérias anaeróbias Gram-negativas, que produzem endotoxinas que contribuem diretamente para doenças sistêmicas. Dessa forma esta revisão de literatura buscou apresentar a possível relação da doença periodontal com a artrite reumatoide, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares por meio de levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados: PubMed, PERIÓDICOS CAPES, MEDLINE, LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde. Diante dessa pesquisa, pode-se concluir que comunidades microbianas orais disbióticas podem mediar a patologia inflamatória local e distante no organismos do hospedeiro, influenciando nas doenças sistêmicas como artrite reumatoide, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, evidenciando assim uma associação bidirecional entre a DP e tais doenças sistêmicas.

Periodontal disease associated with rheumatoid arthritis, diabetes and cardiovascular disease: Literature review

Abstract: The World Health Organization estimates that severe periodontal disease affects about 14% of the global adult population, representing more than one billion cases worldwide. Periodontal disease (PD) is triggered by the host's immune response against pathogenic microorganisms in the dental biofilm and is characterized by the destruction of gingival tissue, alveolar bone and connective tissues that support the tooth. Studies report associations between periodontitis and rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and cardiovascular diseases, highlighting that when the periodontium is chronically exposed to a dysbiotic microbial community which has evolved to resist a host immune response while promoting its inflammatory condition, it probably has an impact adverse effect on systemic health. Several factors and systemic conditions can interfere and modulate the host response, such as species of pathogens that are abundant in the oral cavity, mainly Gram-negative anaerobic bacteria, which produce endotoxins that directly contribute to systemic diseases. Thus, this literature review sought to present the possible relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and cardiovascular diseases through a bibliographic survey carried out in the databases: PubMed, PERIODICOS CAPES, MEDLINE, LILACS and the Virtual Health Library. In view of this research, it can be concluded that dysbiotic oral microbial communities can mediate local and distant inflammatory pathology in the host organisms, influencing systemic diseases such as rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and cardiovascular diseases, thus showing a bidirectional association between PD and such systemic diseases.

Recebido em: 18/02/2023

Aprovação final em: 20/05/2023



Introdução

A doença periodontal (DP) compreende uma série de condições inflamatórias, desencadeadas pela resposta imune do hospedeiro contra microrganismos patogênicos presentes no biofilme dental, e é caracterizada pela destruição do tecido gengival, osso alveolar e dos tecidos conjuntivos que sustentam o dente (KAJIYA; KURIHARA, 2021; QASIM *et al.*, 2020). A inflamação gengival representa um estado intermediário entre a saúde e a periodontite, e altera a composição das bactérias para bacilos Gram-negativos anaeróbios. Assim, a microbiota subgengival passa a ser Gram-negativa, contendo bactérias como *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Seimonas noxia*, *Campylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, entre outras (CARRIZALES-SEPÚLVEDA *et al.*, 2018).

Em nosso sistema imune, moléculas e citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel crucial perante a doença periodontal (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). O biofilme dental estimula o processo de inflamação local gerado pelo aumento de citocinas, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), prostaglandina E2 (PGE2) e de células inflamatórias como os macrófagos, células B e T. Esse processo inflamatório é responsável pelos sinais e sintomas que podem ser observados na DP, como por exemplo a perda óssea (Figura 1). A progressão e gravidade da destruição periodontal causada pela periodontite depende do equilíbrio entre a virulência do biofilme local e a resposta imune do hospedeiro (PAGE; KORNMAN, 1997; OPPERMANN; WEIDLICH; MUSSKOPF, 2012).

Uma vez que a doença periodontal se instala, o tratamento preconizado é raspagem e alisamento radicular (RAR), instrução de higiene bucal, conscientização e colaboração do paciente durante o tratamento, controle de placa e, quando necessário, pode-se realizar o tratamento periodontal cirúrgico e o uso de terapias adjuvantes como anti-inflamatório e antibióticos, visando interromper o processo inflamatório e a progressão da doença (ZANATTA *et al.*, 2009; BALTA *et al.*, 2021; PRIETTO *et al.*, 2020).

A Organização Mundial da Saúde estima que as doenças periodontais graves afetam cerca de 14% da população adulta global, representando mais de um bilhão de casos em todo o mundo (GBD, 2019). A DP possui alguns fatores de risco, como tabagismo, obesidade, alcoolismo, osteoporose e estresse, além de idade, status socioeconômico e predisposição genética (CARRIZALES-SEPÚLVEDA *et al.*, 2018; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017; OPPERMANN; WEIDLICH; MUSSKOPF, 2012). Estudos também apontam que a DP pode ser um fator de risco significativo para doenças sistêmicas, como diabetes, doenças cardíacas, artrite reumatoide, obesidade e aterosclerose (JOHN; ALQALLAF; DE BEDOUT, 2016; FI; WO, 2021).

Uma variedade de fatores e condições sistêmicas podem interferir e modular a resposta do hospedeiro e a relação entre doença periodontal e doença sistêmica é bidirecional, ou seja, a doença periodontal pode levar a resultados sistêmicos adversos, e certas doenças sistêmicas predis põem os indivíduos à doença periodontal (HEGDE; AWAN, 2019).

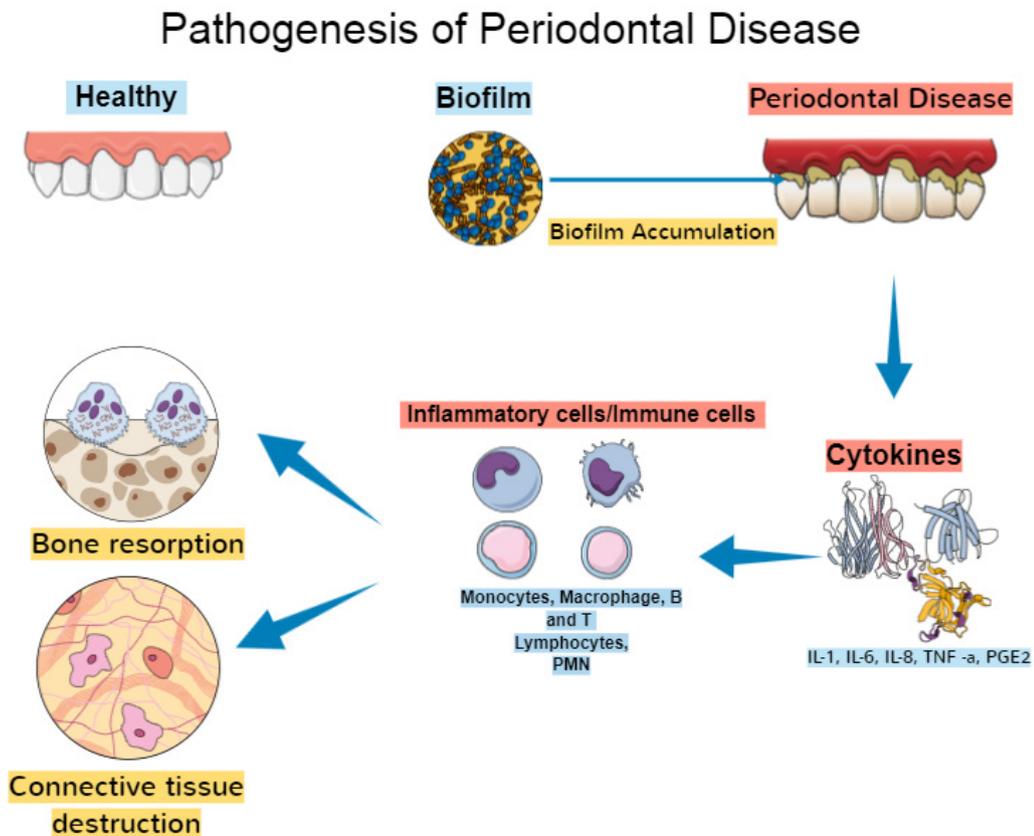
Patógenos periodontais podem contribuir direta ou indiretamente para o desenvolvimento de doenças não bucais. Como dito anteriormente, existem diversas espécies de patógenos abundantes na cavidade oral, principalmente bactérias anaeróbicas Gram-negativas, conhecidas por produzir endotoxinas que contribuem diretamente para doenças sistêmicas (SOCRANSKY *et al.*, 1998). Estudos apontam que os patógenos periodontais podem invadir paredes arteriais e colonizar placas ateroscleróticas. O patógeno *P. gingivalis*, principal agente etiológico da DP, pode induzir a agregação plaquetária e a expressão de várias moléculas de adesão celular, sendo um potencial fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (KOZAROV *et al.*, 2005; LANTER; SAUER; DAVIES, 2014; LANTER; DAVIES, 2015; SNOW *et al.*, 2016).

O diabetes mellitus (DM) é uma doença causada por deficiência na produção e/ou ação da insulina no organismo (RENGO *et al.*, 2015). Até o momento, não foi esclarecida a relação entre o diabetes mellitus e a doença periodontal. Entretanto, diversas pesquisas científicas apontam que o DM contribui na alteração das bactérias subgengivais através de mudanças relacionadas ao substrato, promovendo assim um microambiente oportuno para o crescimento de patógenos (SALVI *et al.*,



2005; ENGBRETSON *et al.*, 2007; SAKALLIOĞLU *et al.*, 2008; ARDAKANI *et al.*, 2009). Outros estudos mostraram que os níveis sistêmicos de mediadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR), TNF- α e IL-6, que estão elevados nas doenças periodontais, podem ser o motivo da relação entre o DM e a periodontite (LOOS *et al.*, 2000; NOACK *et al.*, 2001; CHEN *et al.*, 2010).

Figura 1 – As bactérias presentes no biofilme dental desencadeiam o processo de inflamação local devido ao aumento de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PGE2 e células inflamatórias e então os sinais e sintomas da doença periodontal surgem como destruição do tecido ósseo e tecido conjuntivo.



Fonte: Adaptado de Pavanelli *et al.*, 2022

Além de doenças cardiovasculares e DM, a artrite reumatoide também vem sendo correlacionada às doenças periodontais (DE PABLO *et al.*, 2009; FARQUHARSON; BUTCHER; CULSHAW, 2012). Devido a semelhanças nas características patológicas e imunológicas entre a AR e DP, diversos estudos tem analisado a relação entre essas doenças. Dentre essas semelhanças, pode-se destacar o aumento da infiltração de células inflamatórias e imunes, como células T e B, linfócitos, neutrófilos e monócitos, aumento da liberação de mediadores pró-inflamatórios, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6 (FIRESTEIN, 2003; FIRESTEIN; MCINNES, 2017).

Pesquisas recentes demonstraram possíveis mecanismos biológicos pelos quais a periodontite pode aumentar a suscetibilidade a doenças sistêmicas (SATO *et al.*, 2017; LICCARDO *et al.*, 2019; MEGHIL *et al.*, 2019; FARRUGIA *et al.*, 2021), indicando que pacientes que abrigam patógenos periodontais têm marcadores significativamente mais altos de inflamação sistêmica do que pacientes sem esses patógenos, sugerindo que o tratamento de uma doença pode levar a melhores resultados para a outra (HEGDE; AWAN, 2019). Basicamente, a plausibilidade biológica dessa associação aponta para três possíveis mecanismos pelos quais as doenças periodontais podem



induzir uma resposta inflamatória remota: bacteremia; resposta imune à presença de patógenos orais; e disseminação hematogênica de componentes da cascata de inflamação/resposta imune (WEIDLICH *et al.*, 2008).

A hipótese que utiliza a bacteremia para explicar a associação entre doença periodontal e condições sistêmicas baseia-se na disseminação de bactérias do biofilme para a corrente sanguínea através do epitélio juncional ulcerado da lesão periodontal. Além de procedimentos invasivos, como raspagem subgengival e extração dentária, que sabidamente produzem bacteremia transitória, atividades diárias como escovação e mastigação também podem levar à disseminação de bactérias e produtos bacterianos na corrente sanguínea (GEERTS *et al.*, 2002).

A resposta do hospedeiro a patógenos orais também pode explicar a associação entre doenças periodontais e outros distúrbios sistêmicos. Em um estudo, os níveis sistêmicos de interleucina-6, proteína C reativa e fibrinogênio foram medidos antes e 3 meses após a conclusão de tratamento periodontal não cirúrgico. Os autores descobriram que os pacientes que receberam terapia periodontal tiveram uma redução significativa nos níveis de todos esses marcadores de inflamação sistêmica (VIDAL *et al.*, 2009).

A disseminação hematogênica de componentes da cascata de inflamação/resposta imune constitui a terceira explicação potencial para a relação entre doença periodontal e condições sistêmicas (WEIDLICH *et al.*, 2008). Em uma investigação sobre a presença de bactérias orais em válvulas cardíacas e aneurismas de aorta, *Streptococcus mutans* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* são as espécies de bactérias orais mais frequentemente isoladas de amostras de coração (NAKANO *et al.*, 2009).

Conforme relado anteriormente, a doença periodontal tem sido associada a várias doenças sistêmicas e embora a natureza exata dessa relação ainda esteja sendo investigada, há evidências crescentes de que a saúde bucal inadequada e a presença da doença periodontal podem influenciar o surgimento, a progressão e o controle de certas condições sistêmicas. Com base nas evidências citadas acima, esta revisão de literatura buscou apresentar a possível relação da doença periodontal com artrite reumatoide, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, propondo elucidar tais mecanismos de ação, visto que de acordo com a literatura, uma variedade de fatores e condições sistêmicas podem interferir e modular a resposta do hospedeiro e a relação entre doença periodontal e doença sistêmica. Essa revisão pode fornecer um maior entendimento de tais patologias ao cirurgião dentista e estudantes da área a respeito, podendo contribuir para uma melhor conduta clínica.

Metodologia

Foi realizada uma busca literária por meio do levantamento bibliográfico utilizando como bases de dados: PubMed, PERIÓDICOS CAPES, MEDLINE, LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos e para isso, foram adotados os cruzamentos das seguintes palavras-chave: Doenças Periodontais; Artrite Reumatoide; Diabetes Mellitus; Doenças Cardiovasculares. Artigos em língua inglesa e língua portuguesa foram previamente selecionados e foram excluídos artigos redigidos em línguas diferentes das anteriormente mencionadas. Estudos envolvendo investigações *in vitro* e *in vivo*, relatos de casos clínicos, revisões sistemáticas e revisões convencionais foram previamente selecionados.

Resultados e discussão

A doença periodontal é uma condição inflamatória crônica resultante do desequilíbrio da microbiota subgengival, causando danos ao tecido periodontal (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020). A periodontite contribui para o aumento da resposta inflamatória sistêmica que provavelmente atuará como um fator contribuinte na patogênese de determinadas condições sistêmicas, uma vez que o sistema imunológico não consegue controlar tanto as comunidades microbianas, quanto a resposta imune local do hospedeiro a elas (GENCO; SANZ, 2020). Assim, estudos relatam associações entre a periodontite e uma lista crescente de condições crônicas, incluindo artrite



reumatoide (WEN *et al.*, 2019), diabetes mellitus (NGUYEN *et al.*, 2020) e doenças cardiovasculares (CARRIZALES-SEPÚLVEDA *et al.*, 2018), sugerindo que a relação entre a DP e doenças sistêmicas seja bidirecional, ou seja, pacientes portadores de determinadas condições sistêmicas tendem a desenvolver doença periodontal, e que pacientes periodontais estão mais propensos a desenvolver resultados sistêmicos adversos (SAKALLIOĞLU *et al.*, 2008).

Em novembro de 2018 surgiu a nova classificação das doenças periodontais (Tabela 1) e Jepsen e co-autores avaliaram que várias condições sistêmicas e doenças que podem influenciar no percurso da DP, levando a uma resposta negativa ao ligamento periodontal (CATON *et al.*, 2018; JEPSEN, SOREN; *et al.*, 2018). As doenças periodontais podem ser classificadas em quatro categorias principais: Gengivite; Periodontite; Outras condições que afetam o periodonto; Condições Peri-implantares (CATON *et al.*, 2018).

Tabela 1 - Nova classificação das doenças periodontais.

1. SAÚDE PERIODONTAL CONDIÇÕES E DOENÇAS GENGIVAIS
Saúde Periodontal e Saúde Gengival
Gengivite Induzida pelo Biofilme
Doenças Gengivais Não Induzidas pelo Biofilme
2. PERIODONTITE
Doenças Periodontais Necrosantes
Periodontite
Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas
3. OUTRAS CONDIÇÕES QUE AFETAM O PERIODONTO
Manifestações Periodontais de Doenças ou Condições Sistêmicas (Doenças ou Condições Sistêmicas que Afetam os Tecidos Periodontais de Suporte)
Abscessos Periodontais e Lesões Endoperiodontais
Condições e Deformidades Mucogengivais
Forças Oclusais Traumáticas
Fatores Relacionados ao Dente e às Próteses
4. CONDIÇÕES PERI-IMPLANTARES
Saúde Peri-Implantar
Mucosite Peri-Implantar
Peri-Implantite
Deficiências nos Tecidos Peri-Implantares Moles e Duros

Fonte: Adaptado de CATON *et al.*, 2018.



A gengivite é uma forma inicial e reversível de doença periodontal que afeta principalmente a gengiva. É causada pela acumulação de placa bacteriana nos dentes, que leva a uma resposta inflamatória do tecido gengival. A gengivite não envolve a perda de tecido ósseo e, quando tratada precocemente, pode ser revertida. Já a periodontite é uma forma mais avançada e grave de doença periodontal. Ela ocorre quando a infecção bacteriana se estende além da gengiva, afetando os tecidos de suporte dos dentes, incluindo o osso alveolar. A periodontite pode levar à perda de tecido ósseo e, se não tratada, pode resultar na perda dos dentes. Na categoria de outras condições que afetam o periodonto, a nova classificação buscou incluir uma gama de condições que antes não eram abordadas e/ou não possuíam uma classificação adequada.

A periodontite necrotizante, trata-se de uma forma mais agressiva de periodontite, ela é caracterizada pela morte dos tecidos periodontais, incluindo a gengiva, osso alveolar e ligamento periodontal, é frequentemente associada a fatores de risco, como tabagismo, estresse e sistemas imunológicos enfraquecidos (CATON *et al.*, 2018; JEPESSEN, SOREN; *et al.*, 2018). Outra condição abordada na nova classificação das doenças periodontais foram algumas condições sistêmicas que podem manifestar-se como periodontite. Exemplos incluem a periodontite associada a doenças genéticas, como a síndrome de Papillon-Lefèvre, e a periodontite associada a doenças imunológicas, à síndrome de Down, que são formas específicas de DP com características distintas. Já as condições mucogengivais envolvem alterações nos tecidos moles da cavidade oral, como a recessão gengival, o aumento de freios labiais ou linguais, e a ausência de tecido queratinizado. Também pode-se destacar a periodontite associada a fatores locais, como anormalidades anatômicas e iatrogênicas, lesões endo-periodontais, que envolvem infecções do canal radicular e os fatores ligados ao dente e às próteses, onde podemos observar lesões relacionadas ao uso de próteses dentárias removíveis ou fixas, que podem causar inflamação e danos aos tecidos periodontais adjacentes. As condições peri-implantares estão associadas ao suporte periodontal de implantes dentários. Elas incluem doença peri-implantar, peri-implantite e mucosite peri-implantar (CATON *et al.*, 2018; JEPESSEN, SOREN; *et al.*, 2018).

Muito tem se discutido a respeito da influência das alterações sistêmicas na DP (HEGDE; AWAN, 2019). A classificação da periodontite como manifestação de doenças sistêmicas trata-se de distúrbios sistêmicas que trazem grandes impactos com relação a perda dos tecidos periodontais devido a sua influência na inflamação gengival. Afetam o periodonto de sustentação independente se o paciente apresenta ou não biofilme dental (CATON *et al.*, 2018; JEPESSEN, SOREN; *et al.*, 2018).

Doença periodontal e artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune e inflamatória que afeta as articulações, e que possui alguns fatores de risco associados, como idade avançada, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade e osteoporose (WEN *et al.*, 2019). É caracterizada pela inflamação da sinovia e destruição da cartilagem articular e do osso, levando à incapacidade funcional. Acredita-se que a AR, como muitas outras doenças autoimunes, ocorra em indivíduos com antecedentes genéticos suscetíveis que são expostos a gatilhos ambientais (LI *et al.*, 2017).

Embora a etiologia da AR permaneça desconhecida, estudos recentes estabeleceram uma forte associação entre ela e a doença periodontal (DP) (KÄBER *et al.*, 1997; MERCADO *et al.*, 2000; MERCADO *et al.*, 2001). Uma das ligações estabelecidas entre as duas doenças é com a *P. gingivalis*, uma bactéria anaeróbia gram-negativa caracterizada pela produção da enzima peptidilarginina deiminase (PAD), que contribui para o desenvolvimento da AR ao catalisar a citrulinação, que desempenha papel crucial na produção de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (ACPA), cujos mecanismos resultam na liberação de mediadores de inflamação e destruição articular, reconhecidos como biomarcadores para pacientes com AR. Recentemente, o papel de *A. actinomycetemcomitans*, foi proposto e constatou-se que este patógeno também pode agir de forma a induzir a hipercitrulinação, resultando no processo que desencadeia a resposta autoimune em pacientes com AR (CECCARELLI *et al.*, 2019).

As evidências científicas atuais apontam que há maior prevalência de DP e bactérias



periodontopatogênicas em pacientes com AR, e também um maior risco para o desenvolvimento de AR em pacientes com DP. Em relação à atividade da AR, foi observado que pacientes com doença periodontal apresentam escores de atividade da artrite mais elevados em relação aos pacientes sem DP, e que há uma relação proporcional entre a gravidade da doença periodontal e a atividade da artrite reumatoide. Além disso, notou-se uma melhora na atividade da AR em resposta à terapia periodontal convencional, sugerindo que a resposta ao tratamento periodontal básico atua na diminuição local dos mediadores da inflamação (WEN *et al.*, 2019).

Estudos de ensaios de intervenção foram realizados para avaliar o efeito do tratamento da DP na AR, os quais examinaram também diferentes parâmetros de atividade da artrite reumatoide (RIBEIRO; LEAO; NOVAES, 2005; AL-KATMA *et al.*, 2007; ORTIZ *et al.*, 2009; PINHO *et al.*, 2009; RANADE; DOIPHODE, 2012; BIYIKOĞLU *et al.*, 2013; ERCIYAS *et al.*, 2013; OKADA *et al.*, 2013; KAUR *et al.*, 2014). Os resultados foram bastante controversos, com achados positivos, negativos ou neutros quanto ao efeito do tratamento da DP nos desfechos da AR. Os estudos incluíram pacientes adultos com diagnóstico de ambas as doenças, e eles foram divididos em dois grupos, sendo um submetido ao tratamento periodontal não cirúrgico, consistindo de raspagem/alisamento radicular e instruções de higiene oral, e outro grupo que foi apenas acompanhado durante a pesquisa, sem tratamento periodontal ou instrução de higiene. Com base no Disease Activity Score 28 (DAS28) que é um escore amplamente utilizado para medir a atividade da AR, onde uma redução na sua pontuação indica que a doença melhorou, os dados agrupados desses estudos sugeriram uma redução discreta, mas significativa na pontuação DAS28 após o tratamento periodontal não cirúrgico (CALDERARO *et al.*, 2017).

A revisão sistemática de Kaur, White e Bartold (2013) investigou a relação entre doença periodontal e artrite reumatoide, e identificou que pacientes com AR têm uma incidência significativamente maior de DP, medida pelo número de dentes perdidos e níveis de inserção clínica, indicando que a doença periodontal pode ser mais grave na AR. Também constatou uma provável correlação entre a presença de patógenos periodontais como *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* no soro de pacientes com artrite reumatoide, demonstrando potenciais associações entre essas doenças.

O tratamento para a artrite reumatoide inclui farmacos como os AINES, corticosteróides e medicamentos modificadores do curso da doença reumatóide (DMARDs) (PABLOS *et al.*, 2008; SAKAKURA *et al.*, 2007). Esses medicamentos apresentam efeitos colaterais, sendo um deles o potencial de acelerar a perda óssea, desencadeando um impacto negativo na osteointegração, podendo influenciar nas condições peri-implantares (MASMOUDI *et al.*, 2020; TAVAKOLI *et al.*, 2018).

Tais dados científicos encontraram associações significativas que sugerem a associação da artrite reumatoide e doença periodontal, porém mais estudos devem ser realizados para essas doenças.

Doença periodontal e diabetes mellitus

O diabetes mellitus é uma síndrome metabólica multigênica causada pela falta ou incapacidade da insulina de exercer seu pleno efeito no organismo. A insulina é produzida pelo pâncreas e é responsável pela manutenção do metabolismo da glicose, e a falta desse hormônio pode levar ao desenvolvimento do diabetes (BVS, 2009). O mau controle da glicemia, ou seja, altas taxas de açúcar no sangue, podem acarretar no desenvolvimento de complicações que surgem a longo prazo, como disfunções e falhas de vários órgãos e sistemas do corpo (PRESHAW; BISSETT, 2019). Evidências atuais demonstram uma ligação entre saúde bucal precária e diabetes mellitus, propondo que os cuidados com a saúde bucal é um dos componentes essenciais para o controle do diabetes (NGUYEN *et al.*, 2020).

Em 2017, a Federação Internacional de Diabéticos listou a periodontite como um fator de risco em pessoas com diabetes. A maioria dos estudos explorando a associação entre essas doenças indicaram que o risco de periodontite aumenta proporcionalmente com a elevação dos níveis de hemoglobina glicada e gravidade do diabetes (KOCHER *et al.*, 2018), demonstrando que não apenas a presença, mas também a gravidade da DP está associada ao risco de desenvolver complicações diabéticas e controle glicêmico dos pacientes (NGUYEN *et al.*, 2020).



De acordo com a nova classificação de periodontite^{8,9} o nível do controle glicêmico em diabetes influencia a classificação de periodontite. Ao considerar a relação entre a periodontite e o diabetes, o suposto mecanismo ligando as duas doenças é que as bactérias periodontais e seus produtos, juntamente com citocinas inflamatórias e outros mediadores produzidos localmente nos tecidos periodontais inflamados, entram na circulação e contribuem para a inflamação sistêmica. Isso leva à sinalização prejudicada da insulina e à resistência a mesma, exacerbando assim o diabetes (PRESHAW; BISSETT, 2019). Outros estudos sugerem que esta associação é bidirecional, e que indivíduos com diabetes são mais propensos a desenvolver periodontite e indivíduos com periodontite e diabetes apresentam um pior controle glicêmico. Em pacientes diabéticos, a periodontite concomitante pode afetar o controle glicêmico e aumentar o risco de complicações como doença cardiovascular, retinopatia e doença renal (LICCARDO *et al.*, 2019).

Uma meta-análise mostrou que pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) têm o dobro do risco de desenvolver periodontite em comparação com aquelas sem diabetes. Esses dados mostram que quase todos os pacientes com DM2 têm periodontite simultaneamente (BAEZA *et al.*, 2020). Quintero e colaboradores (2018) relataram que o tratamento periodontal gerou maior impacto na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes com níveis > 9%. Os resultados reforçam e complementam as evidências sobre a eficácia do tratamento periodontal básico na melhora do controle metabólico e dos sintomas do diabetes (BUI *et al.*, 2019), e na redução da inflamação sistêmica de pacientes com DM2 através da diminuição da carga bacteriana no ambiente subgengival (PRESHAW; BISSETT, 2019) e dos níveis sistêmicos de citocinas e mediadores pró-inflamatórios (LOOS, 2005; PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008).

Em outra pesquisa, 10% dos adultos com diabetes mellitus tipo 1 (DMI) com bom controle metabólico apresentaram sítios com sinais moderados a graves de periodontite em comparação com 27% dos indivíduos com controle metabólico deficiente. Quanto ao número de locais com perda óssea, pode-se notar um índice > 15% em indivíduos com DMI descompensados. Estudos anteriores também forneceram evidências da ligação entre DM2 e DP, onde a perda de inserção e a perda óssea interproximal foram maiores em pessoas com DM2, indicando aumento da gravidade da DP. A gengivite também é prevalente em pacientes com DM2. Uma produção diminuída de fatores anti-inflamatórios, como IL-4, IL-10, fator de crescimento transformador beta e mediadores anti-inflamatórios baseados em lipídios podem contribuir potencialmente para uma maior inflamação periodontal em diabéticos (GRAVES; DING; YANG, 2020).

Devido a um impacto significativo do diabetes mellitus sobre as doenças periodontais, as pessoas com esta doença precisam de uma avaliação periodontal minuciosa e especial consideração no que se refere ao planejamento do tratamento (GRAVES; DANA T *et al.*, 2004).

Mudança nos parâmetros glicêmicos em resposta ao tratamento periodontal completo demonstra que a infecção e a inflamação associada à DP contribuem significativamente para a carga inflamatória e impactam negativamente na eficiência do controle farmacológico do diabetes tipo 2, e que a redução dessa inflamação pelo tratamento periodontal rigoroso pode resultar em melhor controle glicêmico.

Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos pelos quais os patógenos periodontais ou a inflamação resultante contribuem para a doença sistêmica (BUI *et al.*, 2019).

Doença periodontal e doenças cardiovasculares

As doenças relacionadas com o coração envolvem uma vasta gama de problemas de saúde, incluindo doenças relacionadas com o músculo cardíaco e o sistema vascular que abastece o coração, como artérias coronárias com estreitamento ou bloqueio das mesmas que pode resultar em infarto do miocárdio (IM), aumento da pressão arterial devido a aterosclerose, rigidez arterial ou disfunção endotelial, endocardite infecciosa (EI) e insuficiência cardíaca (IC) (RAHIMI; AFSHARI, 2021). Estudos recentes têm demonstrado uma associação entre doença periodontal e doença cardiovascular (DCV) (BERLIN-BRONER; FEBBRAIO; LEVIN, 2017) que, aliadas a uma população cada vez mais envelhecida, dietas desreguladas e estilos de vida sedentários, são responsáveis por



41 milhões de mortes a cada ano (SANZ *et al.*, 2020).

Existem duas razões prováveis para a associação de DCV e periodontite: primeiro, o aumento dos níveis de inflamação sistêmica e mediadores inflamatórios e segundo, a entrada de organismos no fluxo sanguíneo devido aos tecidos periodontais inflamados, sendo que tal inflamação pode causar disfunção nos vasos (RAHIMI; AFSHARI, 2021). De acordo com a nova classificação das doenças periodontais essas características clínicas observadas em pacientes cardiovasculares indicam uma periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (CATON *et al.*, 2018).

Estudos indicam que pacientes com periodontite apresentam risco aumentado de DCV, incluindo doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral, IM e aterosclerose (LEISHMAN; LIEN DO; FORD, 2010). A doença periodontal e as DCV compartilham muitos fatores de risco, como tabagismo, diabetes mellitus, aumento da idade, condições socioeconômicas e obesidade, sugerindo uma possível fisiopatologia entre essas doenças (ORLANDI; GRAZIANI; D'AIUTO, 2020).

A periodontite é um fator que pode resultar na transmissão de bactérias da cavidade oral para a corrente sanguínea (RAHIMI; AFSHARI, 2021). Um estudo relatou que a incidência de bacteremia após a extração de dente foi de 13%-96% e que a bacteremia pode ser aumentada na presença de gengivite, periodontite e outras doenças odontogênicas (PARAHITIYAWA *et al.*, 2009).

Há evidências de níveis mais altos de proteína C reativa (PCR) e IL-6 em pacientes com periodontite e em pessoas que apresentam DCV e periodontite simultaneamente. Como relatado anteriormente, o efeito da terapia periodontal tem sido associado a uma diminuição significativa nos níveis desses mediadores inflamatórios (SANZ *et al.*, 2020). Intervenções de saúde oral, incluindo hábitos de higiene bucal, profilaxia, aumento de visitas odontológicas e tratamento periodontal, produziu uma redução na incidência de eventos cardiovasculares (PRIYAMVARA *et al.*, 2020).

Evidências epidemiológicas sugerem um risco aumentado de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral durante a fase aguda da infecção comum (DAVIS *et al.*, 2006). A hipótese de que infecções crônicas, como a periodontite, poderiam estar implicadas na patogênese da aterosclerose foi apontada por resultados de um grande estudo populacional (KIECHL *et al.*, 2001).

A maioria dos estudos encontraram relações significativamente positivas entre doença periodontal, pressão arterial e possivelmente hipertensão (ANGELI *et al.*, 2003; INOUE *et al.*, 2005; HOLMLUND; HOLM; LIND, 2006; ENGSTRÖM *et al.*, 2007; FRANEK *et al.*, 2009; DESVARIEUX *et al.*, 2010; FRANEK *et al.*, 2010; NESSE *et al.*, 2010; RIVAS-TUMANYAN *et al.*, 2013; SOUTHERLAND, 2013). É importante avaliar a relação entre hipertensão e DP em adultos jovens, pois o controle dos fatores de risco para hipertensão em estágio inicial é essencial para prevenir sua ocorrência. Os resultados sugerem que a presença de doença periodontal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão em pessoas com pré-hipertensão (KAWABATA *et al.*, 2016).

Dados de um estudo demonstraram que a periodontite é um importante fator de risco para o acidente vascular cerebral isquêmico e a terapia periodontal pode diminuir o risco de AVC, particularmente em indivíduos mais jovens (LEE *et al.*, 2013). Considerando o papel central das bactérias na patogênese da periodontite, o primeiro objetivo do tratamento é remover o agente etiológico e fatores que contribuem para o aparecimento e progressão da doença. A instrumentação mecânica supra e subgengivais, com ou sem o uso de antimicrobianos, visa interromper o biofilme desencadeando a resposta inflamatória do hospedeiro. O manejo de fatores de risco comportamentais (hábitos de higiene bucal e tabagismo), fatores de risco locais (como trauma oclusal), cálculo e outras superfícies retentivas de placa (restaurações defeituosas) e doenças sistêmicas juntamente com a terapia de suporte periodontal se faz necessária para reduzir o risco de progressão da periodontite (ORLANDI; GRAZIANI; D'AIUTO, 2020).

É importante ressaltar que as alterações sistêmicas não são a causa direta das doenças periodontais, mas podem influenciar a gravidade, o curso e a resposta ao tratamento. Portanto, é essencial que indivíduos com doenças sistêmicas cuidem de sua saúde bucal de forma adequada e trabalhem em conjunto com seus profissionais de saúde para um controle integrado das condições sistêmicas e periodontais (MEGHIL *et al.*, 2019; FARRUGIA *et al.*, 2021).



Conclusão

Diante dessa revisão de literatura pode-se concluir que existem evidências significativas de que a doença periodontal e a saúde sistêmica têm uma associação bidirecional, na qual a doença periodontal pode causar condições sistêmicas adversas e que indivíduos com tais comorbidades como diabetes, artrite reumatoide e doenças cardiovasculares predispõem ao desenvolvimento da DP.

Referências

- AL-KATMA, M.K.; BISSADA, N.F.; BORDEAUX, J.M.; SUE, J.; ASKARI, A.D. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 13, n. 3, p. 134-7, 2007.
- ANGELI, F.; VERDECHIA, P.; PELLEGRINO, C.; PELLEGRINO, R.G.; PELLEGRINO, G.; PROSCIUTTI, L.; BENTIVOGLIO, M. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 488-92, 2003.
- ARDAKANI, M.R.; MOEINTAGHAVI, A.; HAERIAN, A.; ARDAKANI, M.A.; HASHEMZADEH, M. Correlation between levels of sulcular and capillary blood glucose. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 10, n. 2, p. 10-7, 2009.
- BAEZA, M.; MORALES, A.; CISTERNA, C.; CAVALLA, F.; JARA, G.; ISAMITT, Y.; PINO, P.; GAMONAL, J. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, 2020.
- BALTA, M.G.; PAPATHANASIOU, E.; BLIX, I.J.; VAN DYKE, T.E. Host modulation and treatment of periodontal disease. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 8, p. 798-809, 2021.
- BERLIN-BRONER, Y.; FEBBRAIO, M.; LEVIN, L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. **International Endodontic Journal**, v. 50, n. 9, p. 847-59, 2017.
- BIYIKOĞLU, B.; BUDUNELI, N.; AKSU, K.; NALBANTSOY, A.; LAPPIN, D.F.; EVRENOSOĞLU, E.; KINANE, D.F. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. **Rheumatology international**, v. 33, n. 10, p. 2607-16, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/diabetes/>. Acesso em 19 jul. 2022.
- BUI, F.Q.; ALMEIDA-DA-SILVA, C.L.C.; HUYNH, B.; TRINH, A.; LIU, J.; WOODWARD, J.; ASADI, H.; OJCIUS, D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomedical journal**, v. 42, n. 1, p. 27-35, 2019.
- CALDERARO, D.C.; CORRÊA, J.D.; FERREIRA, G.A.; BARBOSA, I. G.; MARTINS, C.C.; SILVA, T. A.; TEIXEIRA, A.L. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 57, p. 238-44, 2017.
- CATON, J. G.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I. L. C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K. S.; MEALEY, B. L.; PAPAPANOU, P. N.; SANZ, M.; TONETTI, M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of clinical periodontology**, v.45, n. 20, p.1-8, 2008.



CARRIZALES-SEPÚLVEDA, E.F.; ORDAZ-FARÍAS, A.; VERA-PINEDA, R.; FLORES-RAMÍREZ, R. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. **Heart, Lung and Circulation**, v. 27, n. 11, p. 1327-34, 2018.

CECCARELLI, F.; SACCUCCI, M.; DI CARLO, G.; LUCCHETTI, R.; PILLONI, A.; PRANNO, N.; LUZZI, V.; VALESINI, G.; POLIMENI, A. Periodontitis and rheumatoid arthritis: the same inflammatory mediators?. **Mediators of inflammation**, v. 2019, 2019.

CHEN, L.; WEI, B.; LI, J.; LIU, F.; XUAN, D.; XIE, B.; ZHANG, J. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. **Journal of periodontology**, v. 81, n. 3, p. 364-71, 2010.

DAVIS, M.M.; TAUBERT, K.; BENIN, A.L.; BROWN, D.W.; MENSAH, G.A.; BADDOUR, L.M.; DUNBAR, S.; KRUMHOLZ, H.M. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 7, p. 1498-1502, 2006.

DE PABLO, P.; DIETRICH, T.; MCALINDON, T. E. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. **The Journal of rheumatology**, v.35, n.1, p.70–76, 2008.

DE PABLO, P.; CHAPPLE, I.L.; BUCKLEY, C.D.; DIETRICH, T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 4, p. 218-24, 2009.

DESVARIEUX M.; DEMMER, R.T.; JACOBS JR, D.R.; RUNDEK, T.; BODEN-ALBALA, B.; SACCO, R.L.; PAPAPANOU, P.N. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). **Journal of hypertension**, v. 28, n. 7, p. 1413, 2010.

ENGBRETSON, S.; CHERTOG, R.; NICHOLS, A.; HEY-HADAVI, J.; CELENTI, R.; GRBIC, J. Plasma levels of tumour necrosis factor- α in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. **Journal of clinical periodontology**, v. 34, n. 1, p. 18-24, 2007.

ENGSTRÖM, S.; GAHNBERG, L.; HÖGBERG, H.; SVÄRDSUDD, K. Association between high blood pressure and deep periodontal pockets. **Uppsala journal of medical sciences**, v. 112, n. 1, p. 95-103, 2007.

ERCIYAS, K. SEZER, U.; ÜSTÜN, K.E.M.A.L.; PEHLIVAN, Y.A.V.U.Z.; KISACIK, B.; ŞENYURT, S.Z.; TARAĞÇIOĞLU, M.; ONAT, A.M. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. **Oral diseases**, v. 19, n. 4, p. 394-400, 2013.

FARQUHARSON, D.; BUTCHER, J.P.; CULSHAW, S. Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Mucosal immunology**, v. 5, n. 2, p. 112-20, 2012.

FARRUGIA, C.; STAFFORD, G.P.; POTEPA, J.; WILKINSON, R.N.; CHEN, Y.; MURDOCH, C.; WIDZIOLEK, M. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen Porphyromonas gingivalis. **The FEBS Journal**, v. 288, n. 5, p. 1479-95, 2021.

FI, C.; WO, W. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 35, n. 1 Suppl. 1, p. 1-9, 2021.

FIRESTEIN, G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 356-61, 2003.

FIRESTEIN, G.S.; MCINNES, I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 183-96, 2017.

FRANEK, E.; KLAMCZYNSKA, E.; GANOWICZ, E.; BLACH, A.; BUDLEWSKI, T.; GORSKA, R. Association



of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. **American journal of hypertension**, v. 22, n. 2, p. 203-07, 2009.

FRANEK, E.; NAPORA, M.; BLACH, A.; BUDLEWSKI, T.; GOZDOWSKI, D.; JEDYNASTY, K.; KRAJEWSKI, J.; GORSKA, R. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 37, n. 10, p. 875-80, 2010.

GEERTS, S.O.; NYS, M.; DE MOL, P.; CHARPENTIER, J.; ALBERT, A.; LEGRAND, V.; ROMPEN, E.H. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. **Journal of periodontology**, v. 73, n. 1, p. 73-8, 2002.

GENCO R.J.; GRAZIANI, F.; HASTURK, H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. **Periodontology 2000**, v.83, n. 1, p.59-65, 2020.

GENCO R.J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 7-13, 2020.

GRAVES, D. T.; AL-MASHAT, H.; LIU, R. Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models. **Compendium of continuing education in dentistry**, v. 25, n. 7, p. 38–45, 2004.

GRAVES, D.T.; DING, Z.; YANG, Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. **Periodontology 2000**, v. 82, n. 1, p. 214-24, 2020.

HEGDE, R.; AWAN, K.H. Effects of periodontal disease on systemic health. **Disease-a-Month**, v. 65, n. 6, p. 185-92, 2019.

HOLMLUND, A.; HOLM, G.; LIND, L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. **Journal of periodontology**, v. 77, n. 7, p. 1173-8, 2006.

INOUE, K.; KOBAYASHI, Y.; HANAMURA, H.; TOYOKAWA, S. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. **Blood pressure**, v. 14, n. 1, p. 53-8, 2005.

JEPSEN, S et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of periodontology**, v. 89, n.1, p.237–248, 2018.

JOHN, V.; ALQALLAF, H.; DE BEDOUT, T. Periodontal Disease and Systemic Diseases: An Update for the Clinician. **Journal (Indiana Dental Association)**, v. 95, n. 1, p. 16-23, 2016.

KAJIYA, M.; KURIHARA, H. Molecular Mechanisms of Periodontal Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 930, 2021.

KÄBER, U.R.; MICHEL, A.; BOLTEN, W.W.; GLEISSNER, C.; DEHNE, F.; WILLERSHAUSEN-ZÖNNCHEN, B. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 40, n. 12, p. 2248-51, 1997.

KAUR, S.; BRIGHT, R.; PROUDMAN, S.M.; BARTOLD, P.M. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 44, n. 2, p. 113-22, 2014.



KAUR, S.; WHITE, S.; BARTOLD, P.M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. **Journal of dental research**, v. 92, n. 5, p. 399-408, 2013.

KAWABATA, Y.; EKUNI, D.; MIYAI, H.; KATAOKA, K.; YAMANE, M.; MIZUTANI, S.; IRIE, K.; AZUMA, T.; TOMOFUJI, T.; IWASAKI, Y.; MORITA, M. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. **American journal of hypertension**, v. 29, n. 3, p. 388-96, 2016.

KIECHL, S.; EGGER, G.; MAYR, M.; WIEDERMANN, C.J.; BONORA, E.; OBERHOLLENZER, F.; MUGGEO, M.; XU, Q.; WICK, G.; POEWE, W.; WILLEIT, J. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. **Circulation**, v. 103, n. 8, p. 1064-70, 2001.

KINANE, D.F.; STATHOPOULOU, P.G.; PAPAPANOU, P.N. Periodontal diseases. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-14, 2017.

KOCHER, T.; KÖNIG, J.; BORGNACKE, W.S.; PINK, C.; MEISEL, P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. **Periodontology 2000**, v. 78, n. 1, p. 59-97, 2018.

KOZAROV, E.V.; DORN, B.R.; SHELBURNE, C.E.; DUNN JR, W.A.; PROGULSKE-FOX, A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 3, p. e17-e18, 2005.

LANTER, B.B.; DAVIES, D.G. *Propionibacterium acnes* recovered from atherosclerotic human carotid arteries undergoes biofilm dispersion and releases lipolytic and proteolytic enzymes in response to norepinephrine challenge in vitro. **Infection and immunity**, v. 83, n. 10, p. 3960-71, 2015.

LANTER, B.B.; SAUER, K.; DAVIES, D.G. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. **MBio**, v. 5, n. 3, p. e01206-14, 2014.

LEE, Y.L.; HU, H.Y.; HUANG, N.; HWANG, D.K.; CHOU, P.; CHU, D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. **Stroke**, v. 44, n.4, p.1026-30, 2013.

LEISHMAN, S.J.; LIEN DO, H.; FORD, P.J. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. **Journal of oral microbiology**, v. 2, n. 1, p. 5781, 2010.

LI, R.; TIAN, C.; POSTLETHWAITE, A.; JIAO, Y.; GARCIA-GODOY, F.; PATTANAIK, D.; WEI, D.; GU, W.; LI, J. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences?. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 20, n. 12, p. 1887-901, 2017.

LICCARDO, D.; CANNAVO, A.; SPAGNUOLO, G.; FERRARA, N.; CITTADINI, A.; RENGO, C.; RENGO, G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 6, p.1414, 2019.

LOOS, B.G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 76, p. 2106-15, 2005.

LOOS, B.G.; CRAANDIJJ, J.; HOEK, F.J.; WERTHEIM-VAN DILLEN, P.M.E.; VAN DER VELDEN. C-reactive protein and other markers of systemic inflammation in relation to cardiovascular diseases are elevated in periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 71, p. 1528-34, 2000.

MASMOUDI, R.; JEGHAM, H.; OUERTANI, H.; BASSEM KHATTECH, M. Four Year Follow Up of Immediate Provisionalization of Osseointegrated Dental Implant in Patient with Rheumatoid



Polyarthritis. **Acta Scientific Dental Sciencs**, v.4, n.10, p.53– 56, 2020.

MEGHIL, M.M.; TAWFIK, O.K.; ELASHIRY, M.; RAJENDRAN, M.; ARCE, R.M.; FULTON, D.J.; SCHOENLEIN, P.V.; CUTLER, C.W. Disruption of immune homeostasis in human dendritic cells via regulation of autophagy and apoptosis by *Porphyromonas gingivalis*. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2286, 2019.

MERCADO, F.B.; MARSHAL, R.I.; KLESTOV, A.C.; BARTOLD, P.M. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. **Journal of periodontology**, v.72, n.6, p. 779–87, 2001.

MERCADO, F.; MARSHALL, R.I.; KLESTOV, A.C.; BARTOLD, P.M. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease?. **Journal of clinical periodontology**, v.27, n.4, p.267-72, 2000.

NAKANO, K.; NEMOTO, H.; NOMURA, R.; INABA, H.; YOSHIOKA, H.; TANIGUCHI, K.; AMANO, A.; OOSHIMA, T. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. **Oral microbiology and immunology**, v. 24, n. 1, p. 64-8, 2009.

NESSE, W.; DIJKSTRA, P.U.; ABBAS, F.; SPIJKERVET, F.K.L.; STIJGER, A.; TROMP, J.A.H.; VAN DIJK, J.L.; VISSINK, A. Increased prevalence of cardiovascular and auto-immune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. **Journal of periodontology**, v. 81, n.11, p.1622–8, 2010.

NGUYEN, A. T. M.; AKHTER, R.; GARDE, S.; SCOTT, C.; TWIGG, S.M.; COLAGIURI, S.; AJWANI, S.; EBERHARD, J. The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review. **Diabetes research and clinical practice**, v. 165, p. 108244, 2020.

NOACK, B.; GENCO, R.J.; TREVISAN, M.; GROSSI, S.; ZAMBON, J.J.; DE NARDIN, E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **Journal of periodontology**, v. 72, n. 9, p. 1221-7, 2001.

OKADA, M.; KOBAYASHI, T.; ITO, S.; YOKOYAMA, T.; ABE, A.; MURASA, A.; YOSHIE, H. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 84, n. 12, p. e74-e84, 2013.

OPPERMANN, R.V.; WEIDLICH, P.; MUSSKOPF, M.L. Periodontal disease and systemic complications. **Brazilian oral research**, v. 26, p. 39-47, 2012.

ORLANDI, M.; GRAZIANI, F.; D'AIUTO, F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 107-24, 2020.

ORTIZ, P.; BISSADA, N.F.; PALOMO, L.; HAN, Y.W.; AL-ZAHRANI, M.S.; PANNEERSELVAM, A.; ASKARI, A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 4, p. 535-40, 2009.

PAGE, R.C.; KORNMAN, K.S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontology 2000**, v. 14, n. 1, p. 9-11, 1997.

PARAHITIYAWA, N.B.; JIN, L.J.; LEUNG, W.K.; YAM, W.C.; SAMARANAYAKE, L.P. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. **Clinical microbiology reviews**, v. 22, n.1, p. 46-64, 2009.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 35, n.4, p. 277–90, 2008.

PAVANELLI, A.L.R.; DE MENEZES, B.S.; PEREIRA, E.B.B.; DE SOUZA MORAIS, F.A.; CIRELLI, J.A.; DE MOLON, R.S. Pharmacological Therapies for the Management of Inflammatory Bone Resorption in



- Periodontal Disease: A Review of Preclinical Studies. **BioMed Research International**, v. 2022, 2022.
- PINHO, M. D.N.; OLIVEIRA, R.D.R.; NOVAES JR, A.B; VOLTARELLI, J.C. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. **Brazilian dental journal**, v. 20, p. 355-64, 2009.
- PRESHAW, P. M.; BISSETT, S. M. Periodontitis and diabetes. **British dental journal**, v. 227, n. 7, p. 577-84, 2019.
- PRIETTO, N.R.; MARTINS, T.M.; DOS SANTOS SANTINONI, C.; POLA, N.M.; ERVOLINO, E.; BIELEMANN, A.M.; LEITE, F.R.M. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing. **Archives of oral biology**, v. 110, p. 104600, 2020.
- PRIYAMVARA, A.; DEY, A.K.; BANDYOPADHYAY, D.; KATIKINENI, V.; ZAGHLOL, R.; BASYAL, B.; LAVIE, C.J. Periodontal inflammation and the risk of cardiovascular disease. **Current atherosclerosis reports**, v. 22, n. 7, p. 1-6, 2020.
- QASIM, S.S.B.; AL-OTAIBI, D.; AL-JASSER, R.; GUL, S.S.; ZAFAR, M.S. An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 11, p. 3829, 2020.
- QUINTERO, A.J.; CHAPARRO, A.; QUIRYNEN, M.; RAMIREZ, V.; PRIETO, D.; MORALES, H.; SANZ, A. Effect of two periodontal treatment modalities in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. **Journal of clinical periodontology**, v. 45, n. 9, p. 1098-106, 2018.
- RAHIMI, A.; AFSHARI, Z. Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. **ARYA atherosclerosis**, v. 17, n. 5, p. 1, 2021.
- RANADE, S.B.; DOIPHODE, S. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis?. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 16, n. 1, p. 22, 2012.
- Rede Colaborativa de Carga Global de Doenças. Estudo de Carga Global de Doenças 2019 (GBD 2019). Seattle: Instituto de Métricas e Avaliação de Saúde (IHME); 2020. Disponível em <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Acesso em: 16 de set. 2022.
- RENGO, G.; PAGANO, G.; PAOLILLO, S.; DE LUCIA, C.; FEMMINELLA, G.D.; LICCARDO, D.; PERRONE-FILARDI, P. Impact of diabetes mellitus on lymphocyte GRIK 2 protein levels in patients with heart failure. **European journal of clinical investigation**, v. 45, n. 2, p. 187-95, 2015.
- RIBEIRO, J.; LEAO, A.; NOVAES, A.B. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 4, p. 412-6, 2005.
- RIVAS-TUMANYAN, S.; CAMPOS, M.; ZEVALLOS, J.C.; JOSHIPURA, K.J. Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in Puerto Rico. **Journal of periodontology**, v. 84, n.2, p. 203-11, 2013.
- SAKAKURA K.; NAKANO M.; OTSUKA F.; LADICH E.; KOLODZIE FD.; VIRMANI R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. **Heart Lung Circ**, v.22, n.6, p.399-411, 2013.
- SAKALLIOĞLU, E.E.; LÜTFIOĞLU, M.; SAKALLIOĞLU, U.; DIRAMAN, E.; KESKINER, I. Fluid dynamics of gingiva in diabetic and systemically healthy periodontitis patients. **Archives of oral biology**, v. 53, n. 7, p. 646-51, 2008.
- SALVI, G.E.; KANDYLAKI, M.; TROENDLE, A.; PERSSON, G. R.; LANG, N. P. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. **Journal of clinical periodontology**, v.



32, n. 3, p. 310-6, 2005.

SANZ, M.; DEL CASTILLO, A.M.; JEPSEN, S.; GONZALEZ-JUANATEY, J.R.; D'AIUTO, F.; BOUCHARD, P.; WIMMER, G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. **Journal of clinical periodontology**, v. 47, n. 3, p. 268-88, 2020.

SATO, K.; TAKAHASHI, N.; KATO, T.; MATSUDA, Y.; YOKOJI, M.; YAMADA, M.; YAMAZAKI, K. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

SNOW, D. E.; EVERETT, J.; MAYER, G.; COX, S. B.; MILLER, B.; RUMBAUGH, K.; WOLCOTT, R. D. The presence of biofilm structures in atherosclerotic plaques of arteries from legs amputated as a complication of diabetic foot ulcers. **Journal of wound care**, v. 25, n. Sup2, p. S16-S22, 2016.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D.; CUGINI, M.A.; SMITH, C.K.J.R.; KENT JR, R.L. Microbial complexes in subgingival plaque. **Journal of clinical periodontology**, v. 25, n.2, p.134-44, 1998.

SOUTHERLAND, J.H. Periodontitis may contribute to poor control of hypertension in older adults. **Journal of Evidence Based Dental Practice**, v. 13, n. 3, p. 125-7, 2013.

TAVAKOLI, M.; YAGHINI, J.; ABED, A. M.; MALEKZADEH, M.; & MALEKI, D. Evaluation of Effect of Low-Dose Methotrexate on Osseointegration of Implants: A Biomechanical Study on Dogs. **The Open Dentistry Journal**, v.12, n.1, p.546-554, 2018.

VIDAL, F.; FIGUEREDO, C. M.S.; CORDOVIL, I.; FISCHER, R.G. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 5, p. 786-91, 2009.

WEIDLICH, P.; CIMÕES, R.; PANNUTI, C. M.; OPPERMANN, R. V. Association between periodontal diseases and systemic diseases. **Brazilian oral research**, v. 22, p. 32-43, 2008.

WEN, S.; BELTRÁN, V.; CHAPARRO, A.; ESPINOZA, F.; RIEDEMANN, J. P. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. A systematic review. **Revista Medica de Chile**, v. 147, n. 6, p. 762-75, 2019.

ZANATTA, F.B.; ANTONIAZZI, R.P.; RÖSING, C.K.; MIRANDA, L.A. **T helper cells participation on chronic periodontitis**. R. Periodontia, Rio de Janeiro, v.19, n.2, p.7-13, 2009.