



**Associação Educativa Evangélica**  
**Programa de Pós-Graduação em Odontologia**

**Danielle Coelho Ribeiro Batista**  
**Ismael Fernandes da Silva Junior**

**O PAPEL DA MICROBIOTA BUCAL NAS CONDIÇÕES  
SISTÊMICAS**

**Anápolis**  
**2019**

**Danielle Coelho Ribeiro Batista  
Ismael Fernandes da Silva Junior**

**PAPEL DA MICROBIOTA BUCAL NAS CONDIÇÕES  
SISTÊMICAS**

**Manual apresentado à disciplina de  
Biologia Oral do Programa de Pós-  
Graduação em Odontologia, para  
aprovação na disciplina.**

**Anápolis  
2019**

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	3
DOENÇAS BUCAIS DE ORIGEM BACTERIANA.....	4
DOENÇAS SISTÊMICAS ÀS DOENÇAS BUCAIS.....	8
1. Doenças Respiratórias.....	11
2. Doenças Cardiovasculares.....	12
3. Endocardite Infecçiosa.....	13
4. Diabetes.....	14
5. Artrite Reumatóide.....	14
6. Efeitos Adversos na Gravidez.....	15
7. Psoríase.....	16
8. Doença de Alzheimer.....	17
9. Doença Hepática Crônica.....	17
10. Síndrome Metabólica.....	18
11. Infecções de Origem Odontogênica.....	19
CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	21
ANEXO I.....	28

## INTRODUÇÃO

A relação entre a microbiota oral e as doenças sistêmicas é tema de várias pesquisas publicadas nas duas últimas décadas (GENCO & GENCO, 2014; DIETRICH et al. 2017; HASTURK et al., 2000; SCANNAPIECO et al., 2003). A cavidade oral faz parte do corpo humano, sendo assim não pode ser considerada como um sistema independente. É impossível manter uma boa saúde sistêmica se não houver uma boa saúde bucal, fato comprovado em inúmeros artigos que evidenciam que a higiene oral deficiente pode causar ou agravar não só as doenças bucais, mas também as doenças sistêmicas. (SEYMOUR, 2007).

As doenças bucais podem causar e/ou agravar doenças sistêmicas. Devido a maior expectativa de vida e melhores tratamentos para doenças sistêmicas crônicas, como hipertensão, diabetes, doenças renais, hepáticas entre outras, mais pacientes nessas condições procuram atendimento odontológico (MEI SONG et al., 2013). É importante que o cirurgião-dentista esteja preparado para atender esses pacientes e entenda a relação das doenças bucais e as doenças sistêmicas.

## DOENÇAS BUCAIS DE ORIGEM BACTERIANA

Na boca existem mais de 700 espécies de microrganismos, sendo a maioria comensais (DEWHIRST, 2010). As bactérias orais podem ser encontradas na forma planctônica, isto é, livres na cavidade bucal, ou em forma de biofilme, formando uma comunidade estruturada de bactérias. O biofilme que coloniza a superfície dental está entre os mais complexos da natureza, podendo abrigar em uma região, mais de 30 espécies bacterianas e exceder 300 milhões de microrganismos (SOCRANKY & HAFFAJEE, 2002).

Quando ocorre uma disbiose nesse ecossistema, isto é, a quebra do equilíbrio normal entre as bactérias, algumas espécies podem se tornar mais prevalentes e patogênicas, causando doenças bucais, como cárie, gengivite e doença periodontal, além de infecções virais e fúngicas. (CHIMENOS-KÜSTNER, 2017).

A doença cárie é caracterizada pela perda de estrutura dentária causada pela liberação de ácido láctico resultado da fermentação da sacarose, proveniente da dieta do hospedeiro, pelos microrganismos aderidos na forma de biofilme na superfície dental, especialmente o *S. mutans*. (TAKAHASHI & NYVAD, 2010).

A gengivite é causada por microrganismos, principalmente da espécie *Actinomyces* que se agrupam na forma de biofilme e se aderem à superfície dentária supra gengival, provocando uma reação inflamatória, que provoca edema gengival e sangramento (SOCRANKY & HAFFAJEE, 2002).

À medida que a gengivite progride, com aumento da inflamação, a doença evolui para a periodontite onde ocorre a perda de inserção gengival e formação de bolsas periodontais. O biofilme avança em direção à superfície sub gengival e é colonizado por outras espécies, principalmente anaeróbicas como *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. A reação inflamatória desencadeada na presença dessas bactérias provoca destruição das estruturas de suporte do dente, como o ligamento periodontal, cemento, e osso alveolar (SOCRANKY & HAFFAJEE, 2002; MEYLE & CHAPPLE, 2015).

A infecção microbiana e a inflamação são fatores que contribuem diretamente para o desenvolvimento da doença periodontal (MEYLE & CHAPPLE, 2015). Um aspecto característico da periodontite crônica é a resposta

inflamatória exacerbada, independentemente da quantidade de microrganismos presentes, que ocorre devido a uma alteração do sistema imunológico em indivíduos mais susceptíveis, contribuindo para a severidade da doença (KELLER & LIN, 2012).

O dente é composto por estruturas de suporte, como esmalte e dentina, e em seu interior possui o tecido pulpar, que é um tecido conjuntivo frouxo. Cada estrutura e tecido tem suas funções e peculiaridades. A polpa dentária tem características de inervação, suprimento sanguíneo e vitalidade do dente. Esse tecido pode sofrer alterações causadas por trauma químico, como por exemplo a negligência do profissional ao preparar e limpar um dente com lesão cáriosa bastante profunda; trauma físico, quando o indivíduo sofre uma queda e atinge a região bucal por exemplo (SANABE et al., 2009).

O dente possui em seu interior um sistema de canais radiculares. A infecção endodôntica inicia-se quando o sistema de defesa do hospedeiro fica debilitado e já não consegue mais impedir a presença, ou entrada de bactérias em seu interior podendo iniciar assim uma infecção do tecido pulpar e, conseqüentemente, colonização bacteriana na intimidade da dentina. A existência de vitalidade pulpar pode ser modificada por diversos fatores, sendo alguns deles a evolução do processo da cárie, doença periodontal e trauma. A partir desse momento os microrganismos já não encontram mais resistência em adentrar o canal radicular, visto que já não existe mais células de defesa e, além disso, o tecido necrosado serve como fonte nutricional aos agressores (HADDAD-FILHO et al., 2015).

Com todo esse ambiente formado, um habitat perfeito para colonização e multiplicação bacteriana, com temperatura ideal, presença de nutrientes e ausência de defesa do hospedeiro, inicia-se o processo infeccioso nessa região. Primeiramente, em um estado planctônico, as bactérias se mantêm livres no fluido e posteriormente, e de forma rápida, compõem comunidades envoltas por matriz polissacarídea, denominadas de biofilme (FLETCHER et al., 2001; RICUCCI & SIQUEIRA, 2010).

As bactérias da cavidade oral podem invadir o sistema de canais radiculares sem vitalidade, no entanto nem todas são capazes de sobreviver nas condições deste ambiente. Com o tempo, os sobreviventes, tendem a migrar para microanatomia do canal radicular como túbulos dentinários, deltas apicais,

istmos e ramificações. A geração de produtos tóxicos, devido ao aumento populacional nessa região faz com que haja uma irritação direta ou indireta da região periapical. Para conseguir se defender dessas agressões, o ligamento periodontal agrupa células de defesa, que passam a se concentrar nas regiões de saída do dente, canais laterais e forame apical. Para cessar esse processo infeccioso é necessário que haja uma intervenção endodôntica, e caso não a tenha, ocorre a evolução desse processo de forma que o espaço do ligamento periodontal já não consegue comportar a quantidade de células de defesa. Com isso, se torna necessário um aumento do espaço e então células clásticas são quimicamente sinalizadas, por meio de macrófagos ativados, e estes liberam mediadores químicos como as interleucinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF-  $\alpha$ . Esses mediadores estimulam os osteoclastos que iniciam o processo de reabsorção óssea, para que tenha mais espaço para a concentração de células do sistema imune. O processo de reabsorção pode ser observado de uma forma clara ou não, depende do exame de imagem solicitado e o grau que já está o processo infeccioso, conhecido como periodontite periapical ou lesão apical (AZUMA et al., 2014).

Quando diagnosticado um dente com periodontite periapical, e observado uma lesão apical o que pode ser compreendido é que naquela região, área radiolúcida da imagem, está ocorrendo uma tentativa de defesa do organismo, ou seja, tem um aglomerado de células de defesa tentando combater o aumento e disseminação da infecção. Graças a essa tentativa existe um maior controle tanto da saúde oral quanto da saúde sistêmica do indivíduo, pois se isso não fosse possível a disseminação de microrganismos para outras regiões e tecidos do corpo seria facilitada, podendo ocorrer, mais frequentemente ainda, infecções generalizadas a partir de uma infecção dental ou oral (HADDAD-FILHO et al., 2015).

A periodontite apical pode evoluir para um abscesso periapical agudo, pois os substratos gerados com o conflito entre as células de defesa e os agressores provocam aumento no volume da região. Compreendendo o desenvolvimento da infecção, principalmente a partir do sistema de canais radiculares e doenças periodontais, conhecer a microbiota presente ou também que pode estar presente é de suma importância para conseguir elaborar um bom tratamento e

conseguir, em fim inativar o processo infeccioso da região. Segundo Haddad e colaboradores (2015), a periodontite apical pode ser dividida da seguinte forma:

#### Periodontite Apical Primária (Assintomática ou Sintomática):

Conhecida como uma reação perirradicular em dentes com polpa necrótica sem um tratamento endodôntico prévio, pode apresentar-se de forma aguda (sintomática) ou crônica (assintomática).

As características de microrganismos coletados em dentes nessas condições são as seguintes:

- Infecção polimicrobiana ou mista (média 10-30 espécies/canal);
  - Carga bacteriana variando de  $10^3$  a  $10^8$  células bacterianas/canal;
  - Predomínio de bactérias anaeróbias estritas (bactérias que toleram poucas concentrações de oxigênio), como espécies de *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Peptostreptococcus* e *Campylobacter*;
  - Menor quantidade de bactérias anaeróbias facultativas (bactérias que podem desenvolver-se com ou sem a presença de oxigênio);
  - Quadros sintomáticos: predomínio de bactérias Gram-negativas. O LPS quando liberado, durante a multiplicação ou morte bacteriana, estimula a produção de mediadores inflamatórios;
  - Quadros assintomáticos: predomínio de bactérias Gram-positivas.
- (Anexo I)

(HADDAD-FILHO *et al.*, 2015)

#### Periodontite Apical Secundária (Assintomática ou Sintomática)

Conhecida como uma reação inflamatória aos tecidos perirradiculares presente em um dente já tratado endodonticamente, pode ser acompanhada ou não de sinais/sintomas. A reação inflamatória é a mesma ocorrida na periodontite apical primária, porém é dita inflamação secundária porque o dente já passou por uma primeira intervenção. Nesse caso a diferença é a característica e quantidade dos microrganismos remanescentes. Nesses casos há o predomínio de bactérias anaeróbias estritas (Anexo I) (HADDAD-FILHO *et al.*, 2015).



## DOENÇAS SISTÊMICAS ASSOCIADAS ÀS DOENÇAS BUCAIS

Vários estudos comprovam que as bactérias orais e suas toxinas não ficam confinadas na boca. Elas podem atingir a corrente sanguínea e colonizar sítios extra-orais, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Além disso, os produtos da inflamação gerada nas doenças bucais frente a uma agressão bacteriana, também podem penetrar na corrente sanguínea, induzir a liberação de moléculas pró inflamatórias, que podem provocar uma inflamação sistêmica e iniciar ou agravar doenças já existentes (VAN DYKER & WIKELHOFF, 2013).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, as doenças sistêmicas inflamatórias crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, entre outras são as maiores causas de morte no mundo. Os hábitos inadequados de dieta, pobre em nutrientes e rica em açúcar, o hábito de fumar, o álcool em excesso e fatores sócio econômicos influenciam no surgimento de doenças inflamatórias crônicas, inclusive as doenças periodontais. (THE ORAL HEALTH REPORT, 2003).

Pessoas portadoras de doenças crônicas apresentam atualmente uma maior sobrevida devido aos avanços nos tratamentos. Portanto, se as doenças bucais podem ser responsáveis pelo aparecimento e o agravamento dessas condições, como comprovado nos vários artigos publicados na literatura, é cada vez mais importante a atuação do cirurgião-dentista na prevenção e manutenção da saúde bucal desses pacientes (MEI SONG et al., 2013).

Dentre as doenças sistêmicas associadas às doenças bucais, descritas na literatura são encontradas: doenças cardiovasculares (aterosclerose, infarto do miocárdio, hipertensão), doenças respiratórias (pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica, sinusite), doenças renais, artrite reumatoide, psoríase, diabetes mellitus, doença de Alzheimer, sepse, disfunção erétil, abscessos cerebrais, meningite, complicações na gravidez (parto pré-termo, aborto espontâneo, bebê com baixo peso, sepse neonatal, natimorto), além das infecções na região da cabeça, face e pescoço de origem odontogênica, como abscessos e celulites, angina de Ludwig, mediastinite entre outras.

As doenças bucais podem causar ou agravar doenças sistêmicas. Três possíveis mecanismos podem explicar essa associação: Bacteremia, em que as

microrganismos entram na corrente sanguínea e em determinadas condições colonizam outros sítios; disseminação de toxinas bacterianas através da corrente sanguínea que podem provocar algumas manifestações patológicas; Inflamação sistêmica, causada por um antígeno circulante na corrente sanguínea que reage com um anticorpo específico, iniciando reações inflamatórias agudas e crônicas (LI et al., 2000).

Os agentes infecciosos podem atuar diretamente, causando morte celular, através da ligação ou penetração nas células do hospedeiro; ou indiretamente, através da liberação de toxinas como as endotoxinas que são lipopolissacarídeos (LPS) presentes nas membranas das bactérias gram-negativas, e enzimas que degradam os tecidos causando danos celulares à distância provocando indução de resposta inflamatória no hospedeiro (KUMAR et al., 2013).

A inflamação é uma resposta do organismo hospedeiro frente a uma infecção ou lesão tecidual. A presença de infecção ou lesão é percebida pelas células da primeira linha de defesa, os fagócitos (monócitos, macrófagos, neutrófilos polimorfonucleares, basófilos, células *natural-killer* e células dendríticas), que fazem parte do sistema imune inato. Essas células, possuem receptores em suas membranas que reconhecem o patógeno e se ligam a ele. Os fagócitos então, realizam a fagocitose desse patógeno e a sua posterior destruição (DELVES et al., 2018).

A ativação dessas células provoca a liberação de citocinas e quimiocinas, que dão início ao processo inflamatório. Citocinas são proteínas secretadas pelas células, que tem a propriedade de ativar outras células através da presença de receptores. Outra função dessas proteínas é provocar o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e alterar a adesão das células endoteliais, o que permite a adesão de leucócitos circulantes (neutrófilos e monócitos) e a sua migração para os tecidos inflamados. Quimiocinas são proteínas que atraem outras células da corrente sanguínea para a região da inflamação como os neutrófilos e monócitos (Fig 1) (MURPHY et al., 2010).

Uma vez iniciado o processo inflamatório pelo sistema imune inato, o sistema imune adaptativo pode ser ativado quando ocorre fagocitose do patógenos pelas células dendríticas. Essas células estão presentes no tecido

conjuntivo e, além da fagocitose dos patógenos tem como principal função a apresentação dos antígenos aos linfócitos T (KUMAR et al., 2013).

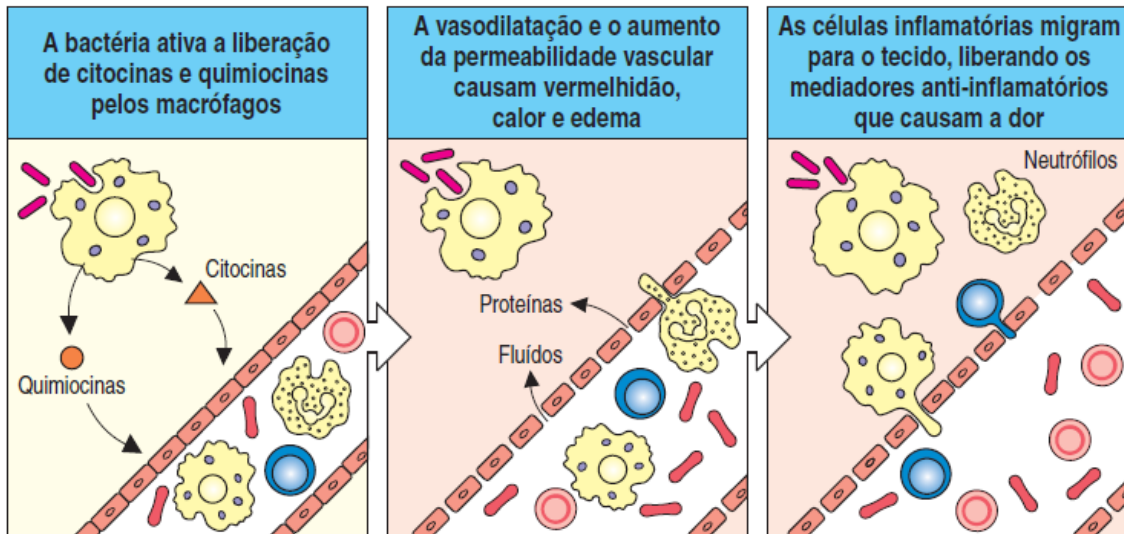


Figura 1. Resposta inflamatória gerada pela infecção.  
Fonte: Imunobiologia de Janeway 7.ed.

Os linfócitos T e B participam da resposta imune adaptativa, que é caracterizada pela resposta específica ao antígeno e pela memória imunológica. Os linfócitos T, que são células produzidas no timo, podem auxiliar outras células na resposta imune (linfócitos T auxiliares), limitar respostas imunes excessivas (linfócitos T reguladores) e destruir as células infectadas (linfócitos T citotóxicos). Os linfócitos B, que são células produzidas na medula óssea, são responsáveis pela imunidade humoral, isto é, tem a função de produzir anticorpos (DELVES et al., 2018).

As citocinas, conforme relatado anteriormente, tem papel fundamental na resposta inflamatória. São moléculas mensageiras que promovem a comunicação entre as células do sistema imune, e são responsáveis por mediar a resposta inflamatória. São produzidas pelas células do sistema imune inato e adaptativo e sua função depende das células que provocam a sua liberação (KUMAR et al., 2013).

A inflamação presente nas doenças periodontais podem exercer influência significativa na causa ou agravamento de doenças sistêmicas (LI et al., 2000).

A seguir, serão descritas algumas possíveis associações da microbiota oral e doenças bucais, principalmente a doença periodontal, com algumas doenças sistêmicas, conforme encontrado na literatura. Porém, apesar dos

inúmeros estudos publicados, evidenciando fortemente a associação entre as doenças bucais, principalmente a doença periodontal, e as doenças sistêmicas, ainda não foram totalmente elucidados quais os fatores causais envolvidos nessa relação. (MARTIN-CABEZAS et al. 2016)

## **1. Doenças Respiratórias**

Pneumonia é uma inflamação pulmonar causada por infecção fúngica, viral, parasitaria ou bacteriana, sendo essa a mais comum e mais possível de ser tratada (SCANNAPIECO et al., 2003). Tem início a partir da contaminação do epitélio do trato respiratório inferior por partículas de aerossol contendo microrganismos ou da aspiração de patógenos respiratórios provenientes de secreções orais (SCANNAPIECO et al., 2003). Normalmente os mecanismos de defesa como reflexo de tosse, movimentos ciliares e mediadores imunológicos, são capazes de bloquear essa contaminação. No entanto, a perda dessas funções, causada por fumo, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, ventilação mecânica e algumas condições podem facilitar o surgimento da pneumonia (KUMAR et al., 2017)

Alguns mecanismos podem explicar a atuação das bactérias orais nas doenças respiratórias, como: aspiração de patógenos orais para o pulmão; produção de enzimas proteolíticas por algumas bactérias envolvidas na doença periodontal, que podem causar alteração na mucosa epitelial e facilitar a adesão e colonização por patógenos respiratórios; produção de enzimas hidrolíticas que causam a destruição de proteínas protetoras presentes na saliva, como a mucina, diminuindo a defesa contra patógenos respiratórios; liberação de citocinas produzidas em resposta aos patógenos envolvidos na doença periodontal, que pode provocar alterações no epitélio respiratório e promover infecção (SCANNAPIECO, 1999).

## 2. Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular pode envolver as seguintes condições: cardiomiopatia, hipertensão arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral.

A aterosclerose é a principal causa de doenças cardiovasculares e pode ser definida como uma inflamação em que ocorre o depósito de placas de gordura (ateromas), cálcio e outros elementos na parede das artérias do coração e de outras localidades do corpo humano, como por exemplo cérebro, membros inferiores, entre outros, de forma difusa ou localizada. Ela se caracteriza pelo estreitamento e enrijecimento das artérias devido ao acúmulo de gordura em suas paredes (PUCAR et al., 2007).

Alguns estudos mostram que existem evidências que suportam a associação entre a aterosclerose e a doença periodontal, demonstrando que o risco vascular aumenta na presença de doença periodontal (JANKET et al., 2003). Ambas as doenças apresentem mecanismos patogênicos em comum, como a inflamação e podem ser influenciadas por fatores genéticos e também compartilhar os mesmos fatores de risco como idade, fumo, stress e status socioeconômico (PUCAR, 2007).

Alguns mecanismos têm sido propostos para ilustrar a associação entre a aterosclerose e a doença periodontal, como: 1. leve bacteremia em que as bactérias orais penetram na corrente sanguínea e invadem a parede arterial; 2. inflamação sistêmica, provocada pela entrada na corrente sanguínea de mediadores inflamatórios produzidos na doença periodontal, como interleucina-6 (IL-6) que induz a produção de proteína C-reativa e fibrinogênio; 3. resposta autoimune do hospedeiro frente a componentes específicos de patógenos orais; 4. efeitos pró aterogênicos causados por toxinas bacterianas produzidas por patógenos orais, que podem favorecer a hiperlipidemia (AARABI et al., 2018).

Vários estudos encontraram a presença de bactérias orais nas placas de ateroma, como *Streptococcus mutans*, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, entre outros (CAIRO et al., 2018). Sabe-se que as bactérias *S. mutans* e *P. Gingivalis* tem a capacidade de invadir células endoteliais, induzir a migração de monócitos e a produção de citocinas pró-

inflamatórias e moléculas pró-coagulantes (FERNANDES, 2014; CHIBBER-GOE et al., 2016; NAKANO et al., 2009; FALCÃO & BULLON, 2019).

A aterosclerose também pode causar acidente vascular cerebral (AVC) que é uma doença aguda caracterizada pela perda da função cerebral. As placas de gordura presentes nas paredes dos vasos podem se deslocar e formar um trombo embólico que atinge o cérebro causando AVC isquêmico, ou pode ocorrer danos nos vasos que provocam hemorragia cerebral, ocasionando o AVC hemorrágico (STRAKA & TRAPEZANDILIS, 2013). Pacientes com periodontite tem maior risco de desenvolver AVC isquêmico (LEIRA et al., 2016).

Alguns estudos associam também a doença periodontal ao maior risco de hipertensão arterial, embora essa associação ainda seja controversa. No entanto, a inflamação pode ter um papel no desenvolvimento da hipertensão, portanto poderia sofrer influência da doença periodontal, além disso ambas as condições possuem fatores de risco em comum. Foi verificado através de um estudo clínico randomizado recente, que o tratamento periodontal não cirúrgico reduziu a pressão arterial de pacientes devido a redução de alguns fatores inflamatórios relacionados à hipertensão (CZESNIKIEWICZ-GUZIK et al., 2019).

### **3. Endocardite Infecciosa**

Endocardite infecciosa é uma infecção que acomete o endocárdio e válvulas cardíacas comprometidas (ITO, 2006), mas pode também envolver outras áreas ou dispositivos mecânicos implantados no coração, como valvas artificiais e marcapasso (CABELL et al., 2003). Nesses locais, sobre o endotélio danificado, é formado um trombo estéril composto por fibrina e plaquetas. Quando ocorre bacteremia transitória, as bactérias se agregam a esse trombo, formando o que é chamado de vegetação, o que causa abscesso local no miocárdio, e conseqüentemente falência cardíaca (NAKATANJE et al., 2019). Além disso, pequenos fragmentos da vegetação podem se soltar e circular na corrente sanguínea, provocando infecção em outros órgãos (ITO, 2006).

Alguns microrganismos presentes na bacteremia podem ser provenientes da cavidade bucal, sendo os mais comumente envolvidos da doença os *Streptococcus* do grupo Viridans (do qual faz parte o *S. mutans*), *Staphylococcus* e *Enterococcus*. (NAKATANIE et al., 2019). Os *Streptococcus*

podem entrar na corrente sanguínea, causando bacteremia através de hábitos diários como escovação, mastigação (ITO, 2006).

#### **4. Diabetes**

A diabetes é uma desordem metabólica em que ocorre falha ou diminuição na produção de insulina, ocasionando hiperglicemia, (NASCIMENTO et al., 2018) que provoca uma inflamação sistêmica atuando como fator de risco para algumas complicações como retinopatia, neuropatia, doença cardiovascular, dificuldade de cicatrização e doença periodontal (LOE, 1993).

A doença periodontal é citada como a sexta maior complicação da diabetes. Pacientes com diabetes apresentam um risco três vezes maior de desenvolver doença periodontal (LOE, 1993). No entanto, a relação entre as duas doenças é bidirecional, pois além da diabetes ser fator de risco para o desenvolvimento de doença periodontal, essa também pode iniciar ou agravar a diabetes, dificultando o controle glicêmico. Os possíveis mecanismos para essa associação estão relacionados aos aspectos imunológicos, atividade de neutrófilos e liberação de citocinas (PRESHAW, 2012).

Além disso, a inflamação subclínica sistêmica crônica causada pela periodontite, que provoca o aumento dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, está associada também à resistência à insulina (NASCIMENTO, 2018).

#### **5. Artrite Reumatóide**

Artrite reumatoide é uma doença autoimune, caracterizada pela inflamação sinovial crônica em que ocorre destruição da cartilagem e do osso (FALCÃO & BULLON, 2019). A etiologia exata dessa doença ainda não foi totalmente elucidada, porém acredita-se que é causada por fatores genéticos e do meio ambiente (LANGE et al., 2016).

A doença periodontal e a artrite reumatoide são ambas doenças inflamatórias e podem ter os mesmos mecanismos patogênicos (FALCÃO & BULLON, 2019). no que se refere a ativação de linfócitos T, perfil de citocinas

inflamatórias e destruição óssea (FUGGLE et al., 2016), o que poderia explicar a relação entre as doenças.

Por ser uma doença auto-imune, pacientes com artrite reumatóide possuem auto-anticorpos no soro e no líquido sinovial. Dentre eles, os anticorpos anti-proteína citrulinada são específicos para a doença. A citrulina é um aminoácido e sua presença nas proteínas é decorrente de uma modificação pela enzima peptidilarginina deiminase (ALARCON & ANDRADE, 2007). Essa enzima, além de ser produzida em órgãos como o pulmão, é produzida também pela bactéria *Porphyromonas gingivalis*, patógeno envolvido na doença periodontal. Portanto, a produção de proteínas citrulinadas através da enzima peptidilarginina deiminase, pode desencadear uma resposta autoimune em pacientes susceptíveis geneticamente e favorecer o desenvolvimento da artrite reumatoide (LANGE et al., 2016).

## **6. Efeitos adversos na gravidez**

Parto pré-termo e baixo peso ao nascer é caracterizado pela gestação de menos de 37 semanas e neonato com peso menor de 2.500g (PUERTAS, 2017). Tem como fatores de risco infecção intra-uterina o uso de álcool durante a gestação, falha nos cuidados pré-natais, má nutrição materna, infecção do trato urinário, fumo e baixo status sócio econômico (KIM et al., 2006).

Os efeitos adversos na gravidez estão geralmente associados a um aumento nos mediadores inflamatórios locais e sistêmicos e infecções intra-uterinas (SANZ et al., 2013).

Dois mecanismos podem explicar a associação entre a doença periodontal e efeitos adversos na gravidez: 1. Mecanismo direto, em que ocorre bacteremia de microrganismos orais que atingem a placenta e o feto; 2. Mecanismo indireto, em que mediadores inflamatórios, com PGE2 e TNF $\alpha$  produzidos nos tecidos periodontais atingem a placenta ou fígado, aumentando a produção de citocinas inflamatórias (IL-6) e proteína C-reativa (SANZ et al., 2013).

A bacteremia de origem oral ocorre normalmente em pessoas com inflamação gengival e as bactérias podem atingir a placenta e iniciar um processo inflamatório que induz contrações uterinas, dilatação cervical e ruptura



das membranas, ocasionando o parto pré-termo. Exposição precoce aos patógenos ou exposição a uma grande quantidade de microrganismos, pode levar o ao parto pré-termo, a problemas de crescimento do feto e até a abortos espontâneos e morte fetal (PUERTAS, 2017).

Gestantes com doença periodontal tem 2 vezes mais risco de ter um parto pré-termo (MANRIQUE-CORREDOR et al., 2019).

Alguns patógenos orais estão relacionados a efeitos adversos na gravidez como: *Fusobacterium nucleatum*, (detectado no fluido amniótico em caso de natimorto e anticorpos encontrados no cordão umbilical de neonatos pré-termo), *Campylobacter rectus* ( anticorpos presentes no cordão umbilical, sendo o melhor sinalizador de complicações na gravidez) *Porphyromonas gingivalis* (detectados em tecidos placentários de neonatos pré-termo e anticorpos detectados no cordão umbilical) e *Bergeyella sp* (detectado no fluido amniótico e cordão umbilical de neonatos pré-termo) (SANZ et al., 2013).

Embora não seja frequentemente incluída na literatura como fator de risco para o parto pré-termo, a periodontite está relacionada a outras doenças sistêmicas que podem influenciar diretamente na gravidez, como hipertensão, pré-eclampsia e eclampsia, diabetes mellitus, síndrome metabólica e doenças cerebrovasculares (MANRIQUE-CORREDOR et al., 2019).

## **7. Psoríase**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica sistêmica, com manifestações na pele, que leva à hiperproliferação epidérmica e formação de placas (APARECIDA et al., 2017), caracterizada por uma resposta imune exacerbada aos microrganismos residentes na superfície epitelial (KELLER et al., 2017). Apesar de a etiologia ainda não ser estabelecida, acredita-se que fatores imunológicos, genéticos e ambientais podem ter papel no desenvolvimento da doença (YANKA et al., 2019).

Já foi demonstrada em alguns estudos que existe uma relação bidirecional entre a psoríase e a doença periodontal. Ambas compartilham um mecanismo patogênico em comum, que é a resposta imune exacerbada frente a um agente infeccioso residente na superfície epitelial (APARECIDA et al., 2017).

Os seguintes mecanismos podem ser responsáveis pela relação entre essas duas doenças: 1. alteração genética em comum às duas doenças que pode afetar a expressão de células dendríticas e receptores toll-like. 2. Aumento na expressão de interleucina-17, induzida por bactérias envolvidas na infecção periodontal, especialmente *P. gingivalis* e seus produtos (KELLER et al., 2017).

## **8. Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que causa demência, perda cognitiva, perda de memória, distúrbios de comportamento psicossociais e dificuldade de linguagem (LEIRA et al., 2017). É caracterizada pela atrofia e morte neuronal, especificamente na região do hipocampo cerebral. Pouco se sabe sobre a etiologia, porém acredita-se que existe uma susceptibilidade genética associada a fatores ambientais, comportamentais e infecções por microrganismos e suas toxinas. Quando a doença é manifestada tardiamente, apresenta inflamação cerebral que pode ser iniciada por infecção local ou sistêmica (HOLMSTRUP et al., 2017).

Alguns mecanismos que podem explicar a associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer, como: a invasão do tecido cerebral por bactérias do biofilme subgingival que pode ocorrer através da corrente sanguínea ou via nervos periféricos, acelerando a neuroinflamação; o transporte de citocinas decorrentes da inflamação periodontal via corrente sanguínea ou neural (nervos trigêmeos e olfativos) para o cérebro (LEIRA et al., 2017).

Sabe-se que a infecção bacteriana, tem um papel importante no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Alguns patógenos periodontais como *Treponema denticola* e *Porphyromonas gingivalis* foram encontrados no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer. A espiroqueta *T. denticola* é uma bactéria neurotrópica que pode causar sérios danos cerebrais e levar à demência. *P. gingivalis*, tem uma potente endotoxina e a capacidade de evadir das defesas do organismo. Anticorpos para as bactérias *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia* também foram encontrados no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (SOCHOKA et al., 2017).

## 9. Doença Hepática Crônica

A esteatose hepática é causada pelo acúmulo excessivo de lipídios no fígado é a forma mais comum de doença hepática crônica (WEINTRAUB et al., 2019). Aproximadamente 25% da população mundial adulta apresenta a doença (HANETAL, 2016).

Várias hipóteses associam a periodontite à doença hepática. Os mecanismos envolvidos nessa associação podem ser: bacteremia de patógenos orais que atingem os tecidos hepáticos; disseminação via corrente sanguínea de mediadores inflamatórios; endotoxinas liberadas pelas bactérias, como *P.gingivalis* e *A.actinomycetemcomitans* que causam danos hepáticos; estresse oxidativo (WEINTRAUB et al., 2019).

*Porphyromonas gingivalis* foi encontrada em maior frequência em pacientes com esteatose hepática não alcoólica (WEINTRAUB et al., 2019). Além disso, esse patógeno também foi encontrado no tecido hepático, o que leva a associação entre a doença periodontal e doenças hepáticas (HAN et al., 2016). Estudos sugerem que endotoxina (LPS) pode contribuir para acúmulo de lipídio intracelular e uma reação inflamatória no fígado (DING et al., 2019)

## 10. Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é caracterizada por resistência à insulina, obesidade, aterosclerose e hipertensão. Acredita-se que essa síndrome é causada por um estado pró-inflamatório que ocorre como resultado à resistência à insulina (LAMSTER & PAGAN, 2017).

A associação entre a doença periodontal e a síndrome metabólica pode se dar principalmente pelo estresse oxidativo sistêmico que leva a uma reação inflamatória exacerbada (NIBALI et al., 2013); a bacteremia de patógenos orais; a liberação de citocinas inflamatórias pelos tecidos periodontais e adiposo (DAUDT et al., 2018).

## **11. Infecções de origem odontogênicas**

Algumas infecções orais podem se espalhar através dos espaços miofasciais da cabeça, pescoço e seios maxilares e provocar complicações severas como sepse, abscessos, celulites, sinusite, obstrução aérea, mediastinite, e angina de Ludwig (VIDAL et al., 2017; MAHARAI et al., 2019; JIMENEZ et al., 2004).

Alguns fatores predisponíveis podem exacerbar essas infecções como imunodeficiências, diabetes mellitus, obesidade, etilismo, hepatite, cirrose hepática, quimioterapia, radioterapia e lúpus eritematoso sistêmico. (WEISE et al., 2019).

O sistema imunológico não é capaz de erradicar essa infecção por si só, pois é necessário erradicar a fonte dessa infecção, através do tratamento endodôntico, periodontal ou cirúrgico (IGOUMENAKIS et al., 2014).

### **3. Conclusão**

Inúmeros trabalhos mostram que doenças bucais podem se manifestar sistemicamente, como resultado de disseminação via corrente sanguínea, linfática e neural de patógenos orais, suas toxinas, e de mediadores inflamatórios liberados pelos tecidos infectados.

A bacteremia pode ocorrer através de atividades rotineiras como escovação, mastigação e tratamento dentário, por isso a manutenção da saúde oral através de boa higiene e eliminação de focos infecciosos é essencial não só para prevenir doenças bucais, mas também complicações sistêmicas.

Os pacientes hospitalizados requerem ainda mais cuidados em relação à higiene oral e eliminação de focos infecciosos orais. O conhecimento das possíveis complicações que as doenças bucais podem causar sistemicamente e a correta intervenção pode contribuir não só para um melhor prognóstico, mas também para a diminuição do tempo de internação e dos custos hospitalares.

## REFERÊNCIAS

Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 6;19(7). pii: E1978. doi: 10.3390/ijms19071978. Review. PubMed PMID: 29986441; PubMed Central PMCID: PMC6073301.

ALARCON, Renata Trigueirinho; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 180-187, jun. 2007. doi: /10.1590/S0482-50042007000300007

Bertossi D, Barone A, Iurlaro A, Marconcini S, De Santis D, Finotti M, Procacci P. Odontogenic Orofacial Infections. *J Craniofac Surg.* 2017 Jan;28(1):197-202. doi: 10.1097/SCS.00000000000003250. PubMed PMID: 27930461.

Cabell CH, Abrutyn E, Karchmer AW. Bacterial Endocarditis: The Disease, Treatment, and Prevention. *Circulation* 2003;107:e185-e187

Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontal Res.* 2004 Dec;39(6):442-6. PubMed PMID: 15491349.

Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016 Dec 19;2:7. doi:10.1038/s41522-016-0009-7. eCollection 2016. PubMed PMID: 28649401; PubMedCentral PMCID: PMC5460270.

Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med Clin (Barc).* 2017 Oct 11;149(7):305-309. doi: 10.1016/j.medcli.2017.05.036. Epub 2017 Jun 29. Review. English, Spanish. PubMed PMID: 28669517.

Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, Nosalski R, Pelka P, Nowakowski D, Wilk G, Mikolajczyk TP, Schramm-Luc A, Furtak A, Matusik P, Koziol J, Drozd M, Munoz-Aguilera E, Tomaszewski M, Evangelou E, Caulfield M, Grodzicki T, D'Aiuto F, Guzik TJ. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J.* 2019 Sep 1. pii: ehz646. doi: 10.1093/eurheartj/ehz646. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31504461.

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. Review. PubMed PMID: 29846383.

Delves, P, Martin S, Burtton D, Roitt, I. Roitt fundamentos de imunologia. 13. ed. - Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2018.

Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010 Oct;192(19):5002-17. doi:10.1128/JB.00542-10. Epub 2010 Jul 23. PubMed PMID: 20656903; PubMed Central PMCID: PMC2944498.

Dietrich T, Webb I, Stenhouse L, Pattni A, Ready D, Wanyonyi KL, White S, Gallagher JE. Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease. *Br Dent J.* 2017 Mar 10;222(5):381-385. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.224. Review. PubMed PMID: 28281612.

Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, Yang YN, Liu F, Ding QR, Luo LJ. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- $\kappa$ B and JNK signaling pathways. *Oral Dis.* 2019 Oct;25(7):1789-1797. doi: 10.1111/odi.13153. Epub 2019 Jul 28. PubMed PMID: 31283861.

Fernandes CP, Oliveira FA, Silva PG, Alves AP, Mota MR, Montenegro RC, Burbano RM, Seabra AD, Lobo Filho JG, Lima DL, Soares Filho AW, Sousa FB. Molecular analysis of oral bacteria in dental biofilm and atherosclerotic plaques of patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):710-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.201. Epub 2014 Apr 26. PubMed PMID: 24820755.

Fletcher JM, Nair SP, Ward JM, Henderson B, Wilson M. Analysis of the effect of changing environmental conditions on the expression patterns of exported surface associated proteins of the oral pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Microb Pathog.* 2001;30(6):359–68.

Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front Immunol.* 2016 Mar 2;7:80. doi: 10.3389/fimmu.2016.00080. PMID: 26973655; PMCID: PMC4774606.

Genco RJ, Genco FD. Common risk factors in the management of periodontal and associated systemic diseases: the dental setting and interprofessional collaboration. *J Evid Based Dent Pract.* 2014 Jun;14 Suppl:4-16. doi: 10.1016/j.jebdp.2014.03.003. Epub 2014 Mar 27. Review. PubMed PMID: 24929584.

Haddad Filho, MS. Endodontia de Vanguarda: mais fácil, mais rápida e mais segura. 1ª ed. Nova Odessa – SP: Editora Napoleão, 2015.

Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomed Rep.* 2016 Sep;5(3):267-276. doi: 10.3892/br.2016.718. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27588170; PMCID: PMC4998044.

Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):255-73. doi:

10.1111/prd.12105. Review. PubMed PMID: 26252412; PubMed Central PMCID: PMC4530469.

Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, Hansen PR. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol.* 2017 Jun 14;9(1):1332710. doi: 10.1080/20002297.2017.1332710. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28748036; PubMed Central PMCID: PMC5508374.

Ito HO. Infective endocarditis and dental procedures: evidence, pathogenesis, and prevention. *J Med Invest.* 2006 Aug;53(3-4):189-98. Review. PubMed PMID: 16953053.

Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 May;95(5):559-69. PubMed PMID: 12738947.

Jiménez Y, Bagán JV, Murillo J, Poveda R. Odontogenic infections. Complications. Systemic manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;9 Suppl:143-7; 139-43. English, Spanish. PubMed PMID: 15580132.

Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012 Dec;167(6):1338-44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11126.x. Epub 2012 Sep 27. PubMed PMID: 22755552.

Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006 Sep;94(1):10-21. Review. PubMed PMID: 16998613; PubMed Central PMCID: PMC2443711.

Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.* 2017 Jan 15;595(2):465-476. doi: 10.1113/JP272427. Epub 2016 Aug 28. Review. PubMed PMID: 27426277; PubMed Central PMCID: PMC5233655.

Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robbins, patologia básica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 928 p.

Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J.* 2017 Apr;67(2):67-77. doi: 10.1111/idj.12264. Epub 2016 Nov 9. Review. PubMed PMID: 27861820.

Lange L, Thiele GM, McCracken C, Wang G, Ponder LA, Angeles-Han ST, Rouster-Stevens KA, Hersh AO, Vogler LB, Bohnsack JF, Abramowicz S, Mikuls TR, Prahallad S. Symptoms of periodontitis and antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Feb 9;14(1):8. doi: 10.1186/s12969-016-0068-6. PubMed PMID: 26861944; PubMed Central PMCID: PMC4748489.



Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, Blanco J, Aldrey JM. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):21-31. doi: 10.1159/000458411. Epub 2017 Feb 21. Review. PubMed PMID: 28219071.

Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2017 Jan;32(1):43-53. doi: 10.1007/s10654-016-0170-6. Epub 2016 Jun 14. Review. PubMed PMID: 27300352.

Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Oct;13(4):547-58. Review. PubMed PMID: 11023956; PubMed Central PMCID: PMC88948.

Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):329-34. PubMed PMID: 8422804.

Luigi Nibali, Nikolaos Tatarakis, Ian Needleman, Yu-Kang Tu, Francesco D'Aiuto, Manfredi Rizzo, Nikos Donos, Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 98, Issue 3, 1 March 2013, Pages 913–920, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3552>

Maharaj S, Ahmed S, Pillay P. Deep Neck Space Infections: A Case Series and Review of the Literature. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2019 Aug 29;12:1179550619871274. doi: 10.1177/1179550619871274. eCollection 2019. PubMed PMID: 31496858; PubMed Central PMCID: PMC6716171.

Mariane Aparecida Savi Sanson, Fábio André dos Santos, Michel Fleith Otuki  
*Braz J Periodontol* - December 2017 - volume 27 - issue 04 - 27(4):46-56

Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019 Jun;47(3):243-251. doi: 10.1111/cdoe.12450. Epub 2019 Feb 27. PubMed PMID: 30812054.

Manso AP, Silva NR, Bonfante EA, Pegoraro TA, Dias RA, Carvalho RM. Cements and adhesives for all-ceramic restorations. *Dent* 1997; 25(6): 441-458.

Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, Davideau JL, Huck O. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016 Oct;180:98-112. doi:10.1016/j.ahj.2016.07.018. Epub 2016 Aug 8. Review. PubMed PMID: 27659888.

Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):7-17. doi: 10.1111/prd.12104. PubMed PMID: 26252398.

Murphy K, Travers P, Walport, M. *Imunobiologia de Janeway*. 7.ed. – Porto Alegre. Artmed, 2010.

Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol*. 2009 Feb;24(1):64-8. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00479.x. PubMed PMID:19121072.

Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Eishi K, Okita Y, Daimon M, Kimura T, Toyoda K, Nakase H, Nakano K, Higashi M, Mitsutake K, Murakami T, Yasukochi S, Okazaki S, Sakamoto H, Tanaka H, Nakagawa I, Nomura R, Fujii K, Miura T, Morizane T; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J*. 2019 Jul 25;83(8):1767-1809. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0549. Epub 2019 Jul 5. PubMed PMID: 31281136.

Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018 Jul;55(7):653-667. doi: 10.1007/s00592-018-1120-4. Epub 2018 Mar 3. Review. PubMed PMID: 29502214.

Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y. Epub 2011 Nov 6. Review. PubMed PMID: 22057194; PubMed Central PMCID: PMC3228943.

Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, Kenney EB. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol*. 2007Apr;78(4):677-82. PubMed PMID: 17397315.

Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, León R, Mesa F. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Mar;31(5):597-602. doi: 10.1080/14767058.2017.1293023. Epub 2017 Feb 28. Review. PubMed PMID: 28282773.

Ricucci D, Siqueira JF. Biofilms and apical periodontitis: Study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *J Endod*. 2010;36(8):1277–88

Sanabe ME, Cavalcante LB, Coldebella CR, Abreu-e-Lima FCB de. Urgências Em traumatismos dentários: classificação, características e procedimentos. *Ver Paul Pediatr*. 2009;27(4):447–51.

Sanz M, Kornman K; working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013

Apr;84(4 Suppl):S164-9. doi: 10.1902/jop.2013.1340016. PubMed PMID: 23631576.

Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol*. 1999 Jul;70(7):793-802. Review. PubMed PMID: 10440642.

Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):54-69. Review. PubMed PMID: 14971248.

Seymour, G.J. Good oral health is essential for good general health: the oral-systemic connection. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 13, 1 - 2  
Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):996-1009. doi: 10.2174/1570159X15666170313122937. Review. PubMed PMID: 28294067; PubMed Central PMCID: PMC5652018.

Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28:12-55. Review. PubMed PMID: 12013340

Straka M, Trapezanlidis M. Periodontitis and stroke. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(3):200-6. Review. PubMed PMID: 23685417.

Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011 Mar;90(3):294-303. doi: 10.1177/0022034510379602. Epub 2010 Oct 5. Review. PubMed PMID: 20924061.

Ucan Yarkac F, Ogrum A, Gokturk O. Effects of non-surgical periodontal therapy on inflammatory markers of psoriasis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2019 Sep 30. doi: 10.1111/jcpe.13205. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31571243.

Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4 Suppl):S1-7. doi: 10.1902/jop.2013.1340018. Review. PubMed PMID: 23631571.

Vidal F, Coutinho TM, Carvalho Ferreira D, Souza RC, Gonçalves LS. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review. *Acta Odontol Scand*. 2017 Nov;75(8):623-633. doi: 10.1080/00016357.2017.1372803. Epub 2017 Sep 6. Review. PubMed PMID:28877613.

Weintraub JA, Lopez Mitnik G, Dye BA. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. *J Dent Res*. 2019 Oct;98(11):1219-1226. doi: 10.1177/0022034519866442. Epub 2019 Aug 1. PubMed PMID: 31369716.

Weise H, Naros A, Weise C, Reinert S, Hoefert S. Severe odontogenic infections with septic progress - a constant and increasing challenge: a retrospective

analysis. BMC Oral Health. 2019 Aug 2;19(1):173. doi: 10.1186/s12903-019-0866-6. PubMed PMID: 31375095; PubMed Central PMCID: PMC6679486.

World Health Organisation. World Oral health report 2003. Continuous improvement of oral health in the 21st century. Geneva: World Health Organisation 2003

Anexo I

**INFECÇÃO ENDODÔNTICA**

	Microorganismo	
	Tipo	Gênero
<b>Periodontite Apical Primária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ polimicrobiana ou mista</li> <li>✓ carga bacteriana variando de 10<sup>3</sup> a 10<sup>8</sup> células bacterianas/canal</li> <li>✓ predomínio de bactérias anaeróbias estritas</li> <li>✓ menor quantidade de bactérias anaeróbias facultativas</li> <li>✓ quadros sintomáticos: predomínio de bactérias Gram-negativas</li> <li>✓ quadros assintomáticos: predomínio de bactérias Gram-positivas</li> </ul>	<p><i>Porphyromonas,</i> <i>Prevotella,</i> <i>Fusobacterium,</i> <i>Treponema,</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Campylobacter</i></p>
<b>Periodontite Apical Secundária</b>	<p>Tratamento endodôntico prévio deficiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ predomínio de bactérias anaeróbias estritas</li> </ul>	<p><i>Porphyromonas,</i> <i>Prevotella,</i> <i>Fusobacterium,</i> <i>Treponema,</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Campylobacter</i></p>
	<p>Tratamento endodôntico prévio satisfatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ quantidade microbiana menor</li> <li>✓ microbiota mais resistente</li> <li>✓ predomínio de bactérias Gram-positivas e anaeróbias facultativas</li> </ul>	<p><i>Enterococcus,</i> <i>Streptococcus</i> <i>Actinomyces</i></p> <p>Obs: <i>Enterococcus faecalis</i> é o mais influente.</p>