



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**SARAH CAROLYN CAETANO STOKREEF**

***RELAÇÃO ENTRE SAÚDE ORAL E DOENÇA  
SISTÉMICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ESTOMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PEDRO FIGUEIREDO**

**MARÇO/2015**

# **FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**



## **RELAÇÃO ENTRE SAÚDE ORAL E DOENÇA SISTÉMICA**

- Sarah Carolyn Caetano Stokreef
- Mestrado Integrado em Medicina – 6.º Ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Rua D'Água nº49, São Sebastião, São Miguel, Açores
- Email: sarahccs@hotmail.com

**Março/2015**

## Índice

Lista de Abreviaturas .....	5
Resumo.....	7
Abstract .....	9
Introdução.....	11
Materiais e métodos .....	13
Relação entre Diabetes Mellitus e a saúde oral.....	14
Manifestações orais da Diabetes Mellitus .....	15
Doença periodontal .....	15
Alterações da saliva .....	16
Alterações do gosto/paladar.....	18
Burning mouth syndrome .....	19
Infeções orais .....	19
Cáries dentárias.....	20
Língua revestida.....	20
Halitose .....	21
Outras situações .....	22
Efeito da doença periodontal na Diabetes Mellitus .....	23
Impacto do tratamento periodontal no controlo metabólico.....	24
Relação entre a gravidez e a saúde oral.....	26
Manifestações orais da gravidez.....	27
Perda de superfície dentária e Cáries .....	27

Tumor oral da gravidez/ Epúlíde gravídica .....	28
Doença Periodontal .....	30
Saúde oral durante a gravidez: rastreio e prevenção .....	34
O impacto da doença periodontal na gravidez.....	35
Relação entre doença pulmonar e saúde oral .....	36
Pneumonia .....	38
1. Pneumonia Adquirida na Comunidade.....	38
2. Pneumonia Nosocomial e Pneumonia associada a cuidados de saúde.....	40
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.....	42
Relação entre doença cardiovascular e saúde oral .....	45
Doença Cardiovascular, Doença periodontal e Proteína C-Reativa.....	45
Doença periodontal e aterosclerose .....	49
O papel das bactérias orais .....	53
<i>Porhyromonas gingivalis</i> .....	53
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> .....	54
Impacto do tratamento periodontal na doença cardiovascular .....	56
Fatores de risco em comum e variáveis de confundimento.....	57
Discrepâncias entre estudos.....	58
Conclusão .....	60
Agradecimentos.....	64
Referências Bibliográficas .....	65

## Lista de Abreviaturas

ApoE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CPITN	<i>Periodontal Index of Treatment Needs</i>
DCA	Doença Coronária Aguda
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença Periodontal
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EI	Espessura da camada Íntima
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HSP	<i>Heat Shock Protein</i>
hs-PCR	<i>High sensitivity C-reactive Protein</i>
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
Mm	Milímetro
O <sub>2</sub>	Oxigénio

PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAI	<i>Plasminogen Activator type 2</i>
PAV	Pneumonia associada ao ventilador
PCR	Proteína C-Reativa
sICAM	Molécula de adesão intracelular solúvel
TNF	Fator de necrose tumoral
TPNC	Tratamento Periodontal não Cirúrgico
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VCAM	Molécula de adesão vascular

## **Resumo**

As doenças da cavidade oral têm vastos efeitos sistémicos. Com este trabalho pretendeu-se rever a evidência existente acerca da relação entre saúde oral e condições com afeção sistémica, como a Diabetes Mellitus, gravidez, doenças respiratórias e doenças cardiovasculares. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no PubMed realizada na Biblioteca do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Em doentes com Diabetes Mellitus (DM) está documentado um aumento da frequência de doença periodontal (DP), xerostomia, hálito cetónico e cáries dentárias. As repercussões a nível do controlo metabólico ocorrem através da inflamação crónica causada pela periodontite, podendo comprometer a qualidade de vida do doente. Estas situações são normalmente negligenciadas pelos profissionais de saúde.

Em grávidas, as cáries dentárias ocorrem pelo aumento de ácido na cavidade oral. A epúlida gravídica está associada a placa bacteriana e a alterações hormonais. A maioria dos estudos demonstram que existe uma associação entre doença periodontal e desfechos adversos, como o parto pré-termo e o baixo peso à nascença, apesar de ainda ser uma associação controversa.

Existe uma associação entre a saúde oral e doenças respiratórias, mais especificamente a PAC, pneumonia nosocomial e DPOC. Uma carga bacteriana elevada na placa dentária permite predizer um aumento do risco de pneumonia. Quando a doença periodontal está associada ao tabagismo, pode haver um risco aumentado de desenvolver DPOC, podendo o tratamento da DP diminuir a frequência de exacerbações da DPOC.

A doença periodontal está associada a níveis aumentados de PCR, estando provavelmente envolvida na patogénese de doenças cardiovasculares (DCV). As bactérias orais estão envolvidas na formação da placa aterosclerótica. São necessários mais estudos para comprovar uma relação entre a DP e DCV.

É evidente que a manutenção da saúde oral é importante para uma vida saudável. Quando necessário, o tratamento periodontal deve ser realizado precocemente, de forma a diminuir a morbi/mortalidade associada às doenças sistêmicas.

**Palavras-chave:** *“Saúde oral”, “Manifestações Oraís”, “Doença periodontal”, “Diabetes Mellitus”, “Doença respiratória”, “Doenças Cardiovasculares”, “Gravidez”*



## **Abstract**

Diseases found in the oral cavity have boundless systemic effects. This paper intends to review evidence of the relationship between oral health and systemic conditions, such as, Diabetes Mellitus, pregnancy, respiratory diseases, and cardiovascular diseases. The research was done in PubMed at the library of Coimbra's University Hospital.

In patients with Diabetes Mellitus (DM), increased incidence of periodontal disease (PD), xerostomia, ketonic breath and tooth decay has been documented. Chronic inflammation caused by periodontitis affects metabolic control which can compromise the quality of the patient's life. These situations are usually disregarded by health professionals.

During pregnancy, dental cavities occur due to an increase of acid in the oral cavity. The formation of oral pregnancy tumor is associated with bacterial plaque and hormonal changes. Most studies show that there is a link between periodontal disease and adverse consequences such as preterm delivery and low birth weight eventhough this is still controversial. There is a connection between oral health and respiratory diseases, specifically with pneumonia and DPOC. An increased bacterial load on the dental plaque allows us to expect an increase in the risk of pneumonia. When periodontal disease is associated with smoking, there may be increased risk in developing DPOC. The treatment of DP could decrease the frequency of the exacerbation of DPOC.

Periodontal disease is associated with increased levels of C-Reactive Protein and is probably involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases (DCV). Oral bacteria are probably involved in the formation of atherosclerotic plaque. More studies are necessary to prove a relationship between DP and DCV.

It is evident that oral health is important for a heathy life. When necessary, periodontal treatment should be initiated as soon as possible, in order to decrease morbi/mortality associated with systemic diseases.

**Keywords:** *“Oral Health”, “Oral manifestations”, “Periodontal Disease”, “Diabetes Mellitus”, “Respiratory Disease”, “Cardiovascular Diseases”, “Pregnancy”*

## **Introdução**

As doenças sistémicas manifestam-se, normalmente, por diversos sinais e sintomas que nos permitem suspeitar um diagnóstico. A relação entre a saúde oral e as doenças sistémicas tem sido estudada ao longo dos anos. No entanto, continuam a ser necessários mais estudos que demonstrem qual a natureza desta interação, de modo a prevenir e tratar as principais complicações orais associadas a doenças sistémicas.

As manifestações orais mais frequentemente associadas a doenças sistémicas são as lesões da mucosa oral, da língua, gengiva, dentição, lesões periodontais, das glândulas salivares, do esqueleto facial e da pele extra oral.

Um exame cuidadoso da cavidade oral pode revelar achados que indiquem uma condição sistémica subjacente. Pode, assim, permitir um diagnóstico precoce e um tratamento atempado. Este exame deve incluir uma procura de alterações da mucosa oral, inflamação periodontal e hemorragia, procurando avaliar a condição dentária geral.

Esta revisão centra-se em sistematizar a relação entre a saúde oral e determinadas doenças ou condições com atingimento sistémico. Mais especificamente, pretende-se estudar a relação entre a saúde oral e a Diabetes Mellitus (DM), as doenças pulmonares, as doenças cardiovasculares (DCV) e, não sendo considerada doença, a gravidez.

A maioria dos doentes diagnosticados com as doenças sistémicas supracitadas, desconhecem que a sua condição poderá aumentar o risco de desenvolver doenças da cavidade oral.<sup>1</sup> Assim, é necessário alertar os profissionais de saúde e educar os doentes para que tenham mais cuidado e atenção aos sinais e sintomas da cavidade oral. Deverá ser promovido o exame regular e a prevenção de complicações associadas.

Os dentes, a língua, as bochechas, e a gengiva são superfícies da cavidade oral. Esta cavidade encontra-se, muitas vezes, colonizadas por comunidades microbianas complexas, sendo a maioria *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bactereóides*, e *Fusobacteria*.

Estas bactérias comensais preservam a homeostasia na cavidade oral ajudando a produzir nutrientes, a manter o pH, a modular a produção de saliva e a gerar substâncias inibitórias, de modo a prevenir a colonização e crescimento de espécies exógenas e patógenas.<sup>2</sup> A doença periodontal (DP) é uma manifestação patológica de resposta imune do hospedeiro a uma infecção bacteriana na interface dente/gengiva. É causada maioritariamente por bactérias Gram-negativas, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, e *Tannerella forsythia*. Nestes casos, e após uma exposição sistémica repetida a patógenos periodontais e/ou aos seus produtos, surgem títulos de IgG sérica elevados.(6)

O impacto negativo de uma infecção oral na saúde sistémica resulta da entrada de patógenos orais, ou dos seus produtos, na corrente sanguínea. Situações que podem causar bacteriémia incluem perda de integridade epitelial nas bolsas periodontais, hemorragia gengival, procedimentos dentários, como extração dentária ou tratamento periodontal, ou até mesmo uma mastigação normal e escovar os dentes.<sup>2,3</sup>

A periodontite, uma infecção da gengiva que danifica os tecidos moles e destrói o osso alveolar, engloba formas crónicas de DP. Estas formas crónicas são caracterizadas pela perda de fibras de colagénio da superfície de inserção do cimento (tecido mineralizado que cobre a superfície da raiz), migração apical do epitélio de junção (epitélio contínuo com o epitélio oral que promove a inserção da gengiva no dente), formação de bolsas periodontais (superfície do cimento desprovida de fibras periodontais) e reabsorção de osso alveolar. Este dano compromete a função de tecidos periodontais e pode resultar em perda dentária.<sup>4,5</sup>

## **Materiais e métodos**

O presente artigo de revisão foi realizado com base na pesquisa da literatura científica publicada até 2015 na base de dados PubMed. Esta pesquisa foi realizada na Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, tendo sido utilizadas combinações dos seguintes termos “*Oral Health*”, “*Oral manifestations*”, “*Periodontal Disease*”, “*Diabetes Mellitus*”, “*Respiratory Disease*”, “*Cardiovascular Diseases*”, “*Pregnancy*”, “*Oral manifestations AND Diabetes Mellitus*”, “*Oral Health and Pregnancy*”, “*Periodontal Disease AND Respiratory Diseases*”, “*Periodontal disease AND Cardiovascular diseases*”.

A pesquisa foi limitada por língua, aceitando-se artigos escritos em português e inglês e por data, preferindo-se artigos publicados a partir de 1990 (com algumas exceções, quando relevante). Restringiu-se ainda a pesquisa por tipo de artigo a meta-análises e revisões.

A seleção dos artigos foi feita primeiramente pelo título e, de seguida, pela leitura dos resumos de todos os que apresentaram um título relevante. Quando o resumo demonstrou ser igualmente relevante, obteve-se a versão completa do texto, sempre que esta se encontrava acessível através da Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Motores de busca, como o Google Scholar também foram utilizados.

## **Relação entre Diabetes Mellitus e a saúde oral**

A nível mundial e de acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2012 existiam 347 milhões de pessoas com diabetes a nível mundial.<sup>6</sup> Segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia, a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa, em 2013, foi de 13,0% (entre os 20 e os 79 anos), isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem Diabetes.<sup>7</sup>

Diabetes Mellitus é uma doença metabólica que apresenta uma multiplicidade de etiologias.<sup>8</sup> É caracterizada por diminuição na secreção e/ou ação da insulina, condicionando hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. As manifestações clínicas mais características são a polaquiúria, a polidipsia, a poliúria, a perda de peso e a visão turva. Este aumento da glicémia plasmática pode estar presente durante anos antes de ser efetuado um diagnóstico, causado consequentemente alterações funcionais e patológicas potencialmente fatais. Os mecanismos que provocam estas alterações incluem a destruição de células-  $\beta$  do pâncreas, resultando numa deficiência de insulina, ou numa resistência à ação da mesma.<sup>9</sup>

A longo prazo, e com o desenvolvimento progressivo da doença, surgem complicações tais como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia com risco de ulcerações nos membros inferiores, a artropatia de Charcot e os sinais de disfunção autonómica. A pessoa com diabetes tem, ainda, risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular. Em casos de elevação aguda e grave da glicémia, o doente pode desenvolver uma cetoacidose ou um estado hiperosmolar não cetónico, conduzindo à letargia e morte.<sup>8</sup>

As manifestações orais da DM têm grande impacto na vida dos doentes. Além das cinco complicações associadas à DM, já enumeradas anteriormente, a DP tem vindo a ser considerada a sexta complicação.<sup>10,11</sup> Acrescentando à DP (gingivite e periodontite), um estudo de Ship et al.<sup>12</sup> ainda associou cáries dentárias, disfunção salivar, doenças da mucosa

oral, infecções orais (por exemplo, infecção por *Candida spp*) e alterações neuro-sensoriais do gosto.

## **Manifestações orais da Diabetes Mellitus**

### **Doença periodontal**

Pensa-se que esta doença afeta 4% dos adultos diabéticos, sendo, no entanto, necessários mais estudos para determinar a prevalência real desta complicação.<sup>13</sup> Em indivíduos diagnosticados com DM tipo 2, o risco destes desenvolverem DP é três vezes superior ao da população em geral.<sup>10,11,13</sup> A resposta inflamatória do hospedeiro parece ser o determinante crítico para suscetibilidade e severidade da periodontite em indivíduos com compromisso sistêmico. Está documentado que a DP é umas das razões major de perda de dentes em doentes com DM.<sup>10</sup> Pensa-se ainda que a infecção periodontal pode agravar as complicações microvasculares da diabetes progredindo, em última instância para complicações macrovasculares.<sup>14</sup>

Os mecanismos que podem estar na base da suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento da DP são: função debilitada dos leucócitos polimorfonucleares, alteração do metabolismo do colagénio e formação de produtos finais de glicosilação que afetam a estabilidade do colagénio (a redução da sua produção altera o tecido de suporte dos dentes) e da integridade vascular, com alterações da vascularização.<sup>10,13</sup> Como consequência destas modificações, a circulação sanguínea na área periodontal diminui, tornando a gengiva e o tecido periodontal mais vulnerável a infecções. Pensa-se, então, que a diabetes causa periodontite através da resposta inflamatória exagerada dirigida à microflora periodontal, salientando-se que não existe diferença entre a microflora de um diabético e de um indivíduo apenas com periodontite.

O excesso de glicose que ocorre em doentes com DM contacta com proteínas estruturais, formando os produtos finais de glicosilação. Por sua vez, estes produtos ligam-se a macrófagos, monócitos e células endoteliais aumentando a expressão de VCAM-1 (molécula de adesão vascular), interleucina-1 e o TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral), que predispoem à destruição do tecido e a uma cascata de eventos pró-inflamatórios, criando o ciclo vicioso de inflamação.<sup>10,13,15</sup> Alguns estudos demonstraram que, para além da resposta inflamatória exagerada, a existência de apoptose aumentada pode contribuir para etiopatogénese da periodontite e para o atraso na cicatrização que também ocorre em doentes com diabetes.<sup>11</sup>

A DM leva, também, a uma redução da produção de saliva, com crescimento descontrolado de bactérias e aumento da deposição das mesmas, provocando gengivite. Indivíduos com DM tipo 2 com mau controlo apresentam uma resposta inflamatória exagerada às bactérias presentes na cavidade oral quando há DP. A redução dessa inflamação periodontal traz benefícios ao doente, tanto local como sistemicamente.<sup>10</sup>

### **Alterações da saliva**

A função salivar é essencial para a manutenção da saúde oral e sistémica. É importante para a digestão, mastigação, sabor, fala, deglutição, preservação e proteção da mucosa oral e dos tecidos mineralizados.<sup>10</sup>

A glicose elevada na saliva foi apenas encontrada em doentes com glicose sanguínea em jejum superior a 180 mg/dl e hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou superior a 8%. Estas alterações da glicose na cavidade oral podem estar relacionadas com alterações estruturais das parótidas.

Vários estudos foram feitos em que se avaliou o fluxo da saliva, o ph, a capacidade de tamponamento, a concentração de cálcio e fosfato e a concentração de glicémia em doentes



com DM. Concluiu-se que apesar de se atingir o controlo metabólico ideal, pacientes com diabetes apresentam alterações na composição e produção de saliva. Segundo os autores, as diferenças encontradas entre estudos podem estar relacionadas com diferentes populações avaliadas.

Quando há diminuição do fluxo salivar, várias alterações orais podem ser esperadas: aumento da concentração de mucina e glicose, défice de produção e/ou ação de fatores antimicrobianos, ausência de metaloproteinases (gustina, que contém zinco e é responsável pela constante maturação das papilas gustativas), mau paladar, aumento da exfoliação de células, aumento da proliferação de microrganismos patogénicos, língua revestida e halitose.<sup>13</sup>

As alterações na produção de saliva podem ser muito evidentes, referindo o doente com DM uma sensação de boca seca (xerostomia). Este sintoma manifesta-se em cerca de 10-30% dos doentes. Queixas de xerostomia podem resultar de sede (manifestação comum de DM), da disfunção da sensibilidade oral, de desidratação, de medicação, de fluxo salivar diminuído e/ou da alteração da composição salivar. Como consequência desta diminuição da saliva pode ocorrer glossite, úlceras, queilite, língua geográfica, cáries e uma maior predisposição para infeção.<sup>13</sup> A xerostomia é um sintoma de difícil diagnóstico<sup>11</sup>, recorrendo-se, com frequência, à sialometria (produção de saliva por unidade de tempo). O tratamento deste sintoma deve ser direcionado para o alívio da sensação de boca seca, controlo de doenças orais e melhoria da função salivar. Se a xerostomia for um efeito secundário da medicação, poderá ser necessário alterar o horário de toma, ajustar a dose ou, se o doente não tolerar, deverá ser suspenso. No âmbito do aconselhamento, deverá ser explicado que os doentes devem evitar comidas secas, condimentadas ou ácidas, devem reduzir ou suspender o consumo de bebidas alcoólicas ou gaseificadas, estimulando-se uma ingestão elevada de fluídos. A cessação tabágica é encorajada. O uso de elixires específicos para a xerostomia também podem ser utilizados com o intuito de aliviar o desconforto oral. Substitutos salivares

imunologicamente ativos têm demonstrado eficácia na diminuição da placa bacteriana, gengivite e contagem de leveduras positiva na cavidade oral. Em caso de dúvidas por parte do médico assistente, os doentes devem ser referenciados para o médico dentista por forma a reduzir o impacto da xerostomia na qualidade de vida do doente.<sup>10,13</sup>

Apesar das complicações descritas já terem sido notificadas em diversos doentes com diabetes, ainda não foi identificada uma associação robusta. São necessários mais estudos para tendo como objetivo a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

### **Alterações do gosto/paladar**

Alterações do paladar são muitas vezes percecionadas como um sabor amargo, peculiar e alterado. Estão normalmente associadas à redução do fluxo salivar, à respiração bucal (seca a mucosa oral), ao défice de zinco e consequente diminuição de produção de gustina e à presença de língua revestida (leva à produção de compostos sulfurosos que se apresentam com sabor amargo). Muitas vezes as alterações do sabor podem ser devidas a outros problemas de saúde como intoxicação por metais pesados. As diversas causas têm diferentes tratamentos, sendo a base do tratamento a necessidade de aumentar a produção de saliva.<sup>13</sup> No caso específico da deficiência de zinco, o tratamento passa pela toma de 20-60 mg de zinco diários. A língua revestida também apresenta um tratamento próprio, onde é realizada a remoção mecânica do revestimento.

As alterações do paladar têm uma correlação direta com os níveis de glicose, sendo que as alterações tendem a desaparecer com a normalização da glicémia.<sup>13</sup> Esta disfunção sensorial pode ser a causa de muitas dietas inapropriadas.<sup>10,11,13</sup> A anomalia acaba por influenciar a escolha de nutrientes com preferência por alimentos doces, exacerbando a hiperglicémia, ou por alimentos salgados, aumentando a probabilidade de desenvolvimento/agravamento da hipertensão arterial.

## **Burning mouth syndrome**

O síndrome de “*Burning mouth*” é caracterizado por uma alteração neuro sensorial orofacial de etiologia desconhecida.<sup>10</sup> É descrito como uma sensação de ardor, dor, dormência ou parestesia bilateral da mucosa oral que tem início na língua, podendo-se sentir na garganta, lábios, gengiva ou palato. Na grande maioria dos casos é secundário a algumas doenças sistêmicas (Síndrome de Sjogren, DM, disfunção tireoideia), medicação, deficiências nutricionais (deficiência de ferro, zinco e complexo de vitamina B) ou estados infecciosos, como a infecção por *Cândida*.

O tratamento desta patologia é controverso e difícil, mas em muitas situações é tentada a estimulação da produção de saliva, tal como descrito nos casos de xerostomia.<sup>10,13</sup> Deve ser encorajado a utilização de uma escova de dentes macia, pasta dentífrica sem sabor e devem ser evitados elixires. Se houver suspeita de défices nutricionais, estes devem ser investigados e repostos. O resultado dos tratamentos é, muitas vezes, frustrante. Em certas circunstâncias, alguns doentes notaram alívio com o uso de gel onde se forma uma barreira protetora das terminações nervosas.<sup>13</sup>

## **Infeções orais**

Indivíduos com diabetes estão mais suscetíveis a infeções e abscessos orais, situações que afetam o controlo metabólico do doente.<sup>13</sup> Uma HbA1c superior a 12% é um forte preditor de infeções orais por fungos. Fungos e microrganismos são naturalmente encontrados na cavidade oral, sendo a *Candida Albicans* a mais prevalente. A candidíase oral e orofaríngea tem sido consistentemente encontrada em doentes com DM, especialmente nos doentes onde a doença não se encontra controlada.<sup>11</sup> A infeção acima nomeada pode ser favorecida quando há hiperglicémia, menor fluxo e alteração da composição da saliva, modificação e redução das proteínas antimicrobianas da cavidade oral (lactoferrina, lisozima,

lactoperoxidase) por concentração elevadas de mucina. Em doentes com DM e fumadores há um risco acrescido de colonização por leveduras. Estudos sugerem, ainda, que o risco de candidíase oral em doentes com diabetes que usam dentaduras é superior aos que não usam.

### **Cáries dentárias**

A associação entre cáries dentárias e DM é muito controversa e complexa. Alguns autores defendem a existência de relação entre as duas condições, enquanto outros não a confirmam.<sup>10,11,13</sup> O espectável seria doentes com DM tipo 1 desenvolverem menos cáries pois têm dietas com restrição alimentar de açúcares, enquanto doentes com DM tipo 2 estão normalmente associados a obesidade e a uma maior exposição a alimentos cariogénicos. A verdade é que, mesmo assim, os doentes com DM tipo 1 continuam a desenvolver cáries dentárias, tornando a associação discutível.<sup>11,13</sup>

A cárie dentária apresenta um desenvolvimento lento sendo que, mesmo na presença de fatores de risco, apenas é facilmente reconhecida após seis a oito meses da sua génese. Como já foi referido anteriormente, doentes com DM estão mais suscetíveis de desenvolverem DP e xerostomia, fatores de risco para o desenvolvimento desta doença dentária.<sup>10,11</sup> Em estados iniciais ou intermédios da cárie dentária poderá ser necessário recorrer a estudos radiográficos para o seu diagnóstico.

Se não forem tratadas, as cáries dentárias levam inevitavelmente a dor, infeção e perda de dentes, afetando a qualidade de vida, nutrição e possivelmente o controlo glicémico do doente.

### **Língua revestida**

Os doentes com DM apresentam, frequentemente, diminuição do fluxo e aumento da viscosidade salivar, diminuindo a capacidade de limpeza e a ação dos antimicrobianos

salivares, complicações descritas anteriormente. Estes fatores facilitam a retenção de células esfoliadas da mucosa e de detritos, condições ideais para a proliferação de microrganismo, especialmente na superfície da língua. Como consequência surge a chamada língua revestida. Os microrganismos mais frequentemente envolvidos são bactérias Gram-negativas anaeróbias que iniciam a sua proliferação na região mais profunda entre as papilas gustativas. Quando a língua é revestida por anaeróbios proteolíticos estes produzem compostos sulfurosos voláteis que podem originar um cheiro a ovo podre se o composto predominante for o sulfeto de hidrogénio.<sup>13</sup>

Muitos dos microrganismos responsáveis pela formação de placa dentária, cáries, DP, halitose, doença pulmonar e gastrite por *H. Pylori* podem ser encontrados na língua revestida.

Tendo em conta a informação apresentada anteriormente, é importante promover a manutenção da higiene da cavidade oral, tendo especial atenção à superfície da língua, de modo a reduzir drasticamente o número de bactérias patogénicas na cavidade oral. Para este efeito pode ser necessário incentivar os doentes à utilização de um raspador da língua, promovendo uma adequada higiene oral e dentária.

## **Halitose**

O hálito com mau cheiro ou cheiro desagradável é denominado de halitose. São variadas as causas da halitose, sendo as mais comuns: dentes em mau estado, piorreia, infeções gengivais, perturbações gástricas, supurações pulmonares (bronquiectasias), entre outros.

Na DM, a halitose surge, muitas vezes, como hálito cetónico ou hálito adocicado (referido muitas vezes como hálito a maçã envelhecida). Na língua revestida, a halitose caracteriza-se pela presença de sulfeto de hidrogénio, conferindo o cheiro de compostos

sulfurosos voláteis. A alteração do hálito onde o composto preponderante é o metilcaptano e o dimetilssulfido está associada a DP.<sup>13</sup>

Um estudo de Galasseti et al demonstrou que, durante hiperglicémias, os doentes com DM tipo 1 apresentam níveis elevados de ácidos gordos e metil-nitrato na corrente sanguínea. Estes elementos causam stress oxidativo e um hálito específico, hálito este que poderia ser usado indiretamente para avaliar os níveis de glicémia do doente. Assim, através de uma forma não invasiva, seria possível avaliar a glicémia do doente.<sup>16</sup>

### **Outras situações**

Na população com DM, existem relatos de outras entidades nosológicas da cavidade oral com grande prevalência. São estas a língua fissurada, o fibroma irritativo, as úlceras traumáticas, a estomatite aftosa recorrente, o líquen plano e as infeções fúngicas. No entanto, está descrito que estas condições também ocorrem em indivíduos sem diabetes, não havendo evidência de causalidade entre DM e estas patologias da cavidade oral.<sup>10,11</sup>

### **Efeito da doença periodontal na Diabetes Mellitus**

Um estudo efetuado por Awartani <sup>17</sup> demonstrou que havia uma retração da gengiva de cerca de 3-4mm nos doentes com DM sem controlo da patologia, quando comparados com doentes com a doença controlada. Nesta situação, a retração gengival presente levava a um maior risco de desenvolvimento de periodontite.

Segundo Taylor et al., a periodontite severa é um fator de risco para um mau controlo glicémico.<sup>18</sup> O estado de inflamação crónica induzido pela periodontite não tratada pode contribuir para a resistência à insulina, agravando-se em última instância a glicémia do doente.<sup>10,11</sup> Segundo a literatura, o tecido periodontal inflamado produz mediadores com TNF- $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1), sendo estes compostos antagonistas da insulina. Após a sua libertação estes ganham acesso à circulação sanguínea pela microcirculação periodontal, podendo afetar tecidos e órgãos distantes.<sup>11</sup>

## **Impacto do tratamento periodontal no controlo metabólico**

O impacto do tratamento periodontal no controlo metabólico é controverso, Foram efetuados diversos estudos, estando os resultados apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1 O Impacto do tratamento periodontal nos níveis glicémicos**

<b>Artigo</b>	<b>Resultados da terapêutica nos níveis glicémico</b>
Ramon et al. <sup>19</sup>	Terapia não cirúrgica da periodontite demonstrou melhoria dos parâmetros clínicos; HbA1c e PCR
Engbretson <sup>20</sup>	Terapia não cirúrgica da periodontite não melhorou níveis glicémicos.
Bharti et al. <sup>21</sup>	Terapia com antibiótico melhorou o controlo glicémico.
Saengtipbovorn <sup>22</sup>	Alterações de estilo de vida e tratamento não cirúrgico melhoraram o controlo glicémico
Botero et al. <sup>23</sup>	Melhoria ligeira do controlo glicémico com o uso de azitromicina
Chen et al. <sup>24</sup>	Falta de evidência forte, mas alguns resultados demonstraram melhoria do controlo glicémico.

Sumariamente, com a análise dos artigos acima descritos foi possível concluir que a periodontite severa pode aumentar o risco de um mau controlo glicémico. Existe, ainda,



evidência de que a bacteriemia induzida pela periodontite causa elevação das citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, tendo como consequência um aumento da resistência da insulina. Outros estudos concluíram que a terapêutica periodontal não cirúrgica reduz a HbA1C em média 0,4% após 3 ou 4 meses.<sup>10</sup>

Concluindo, a redução da inflamação periodontal traz benefícios para o doente com DM, tanto local como sistemicamente.<sup>10</sup>

## **Relação entre a gravidez e a saúde oral**

As numerosas alterações físicas e psicológicas que ocorrem durante a gravidez afetam todos os sistemas e provocam modificações em muitas partes do organismo, incluindo a cavidade oral.

O objetivo desta revisão é rever e sistematizar o conhecimento atual acerca das manifestações orais associadas à gravidez. Os profissionais de saúde envolvidos no seguimento das mulheres grávidas ou puérperas, nomeadamente obstetras, médicos de família, enfermeiros devem estar alertados para todas as possíveis alterações que ocorrem na mulher durante a gravidez. É, assim, da sua competência fornecer toda a informação às grávidas, referenciando sempre que seja necessário efetuar um exame da cavidade oral.<sup>5</sup> As mulheres grávidas são mais suscetíveis a DP pela concentração elevada de estrogénios e progesterona, que induzem hiperémia, edema e hemorragia do tecido periodontal, aumentando o risco de infeções bacterianas.<sup>25</sup>

Lesões orais como a gengivite e tumores da gravidez são benignas e requerem apenas vigilância. Em todas as mulheres grávidas dever-se-ia fazer uma avaliação pormenorizada dos fatores de riscos orais, e deveria ser explicada como fazer uma higiene oral adequada. Procedimentos dentários como a radiografia diagnóstica, tratamento periodontal, restaurações e extrações são seguros quando realizados durante o segundo trimestre.

Nos Estados Unidos da América<sup>26</sup>, apenas 22-34% das mulheres grávidas vão ao médico dentista durante a gravidez. De todas as grávidas com problemas orais, apenas metade recorre ao médico dentista.

## Manifestações orais da gravidez

### **Perda de superfície dentária e Cáries**

Como sabemos, a gravidez pode muitas vezes levar a náuseas e vômitos repetidos. Este aumento de ácido na cavidade oral pode provocar erosão dentária, e portanto, perda de superfície dentária por corrosão do esmalte dentário. Os dentes mais frequentemente afetados são os incisivos e os caninos, na sua face posterior, dada a sua localização. A erosão manifesta-se por uma hipersensibilidade dentária, como consequência da exposição da dentina.

As causas associadas ao aumento de ácido gástrico na cavidade oral são: o enjoo matinal, principalmente no início da gravidez; o aumento da pressão abdominal causada pelo crescimento fetal no útero e a presença de um esfíncter esofágico mais laxo.<sup>26</sup>

Um quarto das mulheres em idade reprodutiva tem cáries dentárias.<sup>26</sup> A cárie dentária é uma infeção endógena, crónica e de natureza multifatorial causada pela fermentação dos hidratos de carbono da dieta por bactérias, resultando na destruição localizada do dente. Os organismos importantes para o início, e subsequente progressão de cáries dentárias, são o *Mutans streptococci*, *Lactobacilli* e a espécie *Actinomyces*.<sup>5,26</sup> Durante o final da gravidez e no período de lactação são encontrados níveis mais elevados de *Streptococos mutans* e *Lactobacilli*.<sup>5</sup>

As cáries iniciais são reconhecidas como áreas desmineralizadas brancas que, mais tarde, se tornam em cavitações acastanhadas. Se estas não são tratadas podem transformar-se em abscessos orais e celulite facial.<sup>26</sup>

Acrescenta-se que na gravidez, o risco de desenvolvimento de uma cárie pode ser maior devido ao aumento de estrogénios em circulação e da descamação da mucosa oral. Alguns estudos sugerem que as células descamadas favorecem o microambiente ao ideal ao fornecerem o ambiente e nutrientes adequados para o crescimento bacteriano, predispondo

potencialmente a formação de cáries. Alterações no fluxo salivar, na sua composição, pH e capacidade de tamponamento ainda podem agravar esta situação.<sup>5</sup>

As alterações dietéticas que ocorrem durante a gravidez, como os lanches com excesso de açúcar para saciar a grávida ou mesmo para prevenir a náusea, podem resultar num risco aumentado de cáries dentárias. Apenas se forem tomadas medidas mais específicas em relação à saúde oral se pode prevenir a evolução de uma cárie inicial.<sup>5,26</sup>

As estratégias que têm como alvo reduzir a exposição da cavidade oral a ácido são a alteração da dieta e do estilo de vida, associada ao uso de antieméticos e/ou antiácidos. Deve, assim, ser explicado às mulheres grávidas que escovar os dentes logo após o vômito não está recomendado, pois a erosão será exacerbada por se escovar uma superfície já desmineralizada. Para proteção de dentes sensíveis ou já com erosão, pode utilizar-se elixir com flúor.<sup>26</sup>

Deverá também ser evitado o consumo de frutos ácidos e bebidas gaseificadas para evitar o contacto entre ácidos adicionais e tecido dentário. É então recomendado o uso de palhinhas e a perda do hábito de manter bebidas ácidas na boca por mais tempo do que é necessário.

Pacientes com cáries não tratadas e complicações associadas devem ser encaminhadas a um médico dentista para tratamento definitivo.

### **Tumor oral da gravidez/ Epúlida gravídica**

O tumor oral da gravidez ou epúlida gravídica ocorre em cerca de 5% das gravidezes, não sendo diferenciável de um granuloma piogénico.<sup>25,26</sup> Esta é apenas uma variação da nomenclatura de lesões baseada na sua ocorrência no período de gestação.<sup>27</sup> Esta entidade nosológica define-se como uma lesão inflamatória hiperplásica localizada, normalmente vermelha, suave e lobulada, pediculada, podendo medir até 2 cm de diâmetro.<sup>5,26</sup> Embora

possa surgir em qualquer tecido gengival, o local de ocorrência mais comum é na gengiva papilar interdentária, particularmente no lado labial e no maxilar. A língua, o palato ou a mucosa oral podem também estar envolvidos (Quadro 2).<sup>5,26</sup>

#### Quadro 2- Localização da Epúlíde Gravídica

Epúlíde Gravídica	Locais de aparecimento			
	Gengiva	Língua	Lábios	Palato e mucosa oral
	73,17%	14,63%	7,32%	4,88%

*Adaptado de Cardoso et al.*<sup>27</sup>

As lesões são compostas de tecido vascular altamente proliferativo, com numerosos canais delineados por endotélio. Existem infiltrados inflamatórios misturados de neutrófilos, plasmócitos e linfócitos.<sup>27</sup>

A epúlíde gravídica é, pois, uma lesão inflamatória, que se desenvolve na mucosa oral da mulher grávida como resposta a substâncias irritantes crônicas de baixo grau, tais como placa bacteriana, cálculos dentários e agentes traumáticos. Em associação com a placa, as alterações hormonais relacionadas com a gravidez produzem uma resposta gengival que se pensa estar na base da formação da epúlíde gravídica.<sup>5,26,27</sup> Elevadas concentrações de estrogénio e progesterona aumentam os níveis de *P. Intermedia* no bio-filme sub-gengival, diminuem a resposta do hospedeiro à placa bacteriana, aumentam a permeabilidade vascular, favorecem a infiltração de fluídos nos tecidos perivasculares e aumentam a resposta inflamatória, tendo um papel importante no desenvolvimento desta lesão.<sup>27</sup>

Pode ser detetada alguma mobilidade nos dentes adjacentes à epúlíde gravídica, no entanto raramente ocorre destruição do osso à volta dos dentes diretamente envolvidos.<sup>5</sup>

Os tumores na gravidez são mais comuns após o primeiro trimestre, apesar de poderem ocorrer em qualquer altura. Têm um crescimento rápido e normalmente regredem após o parto.<sup>5,26</sup>

O tratamento baseia-se na vigilância, exceto se a epúlide gravídica causar dano funcional, estético, ou se não regredir após o parto. Lesões removidas cirurgicamente durante a gravidez têm uma maior probabilidade de recidivar, tendo então essa opção que ser cuidadosamente examinada. Durante o período de gestação, o tratamento não cirúrgico envolve a eliminação, ou redução significativa, da placa bacteriana dentária, particularmente em redor da epúlide. Este tratamento é possibilitado pela visita regular ao médico dentista ou higienista dentário, para uma limpeza profissional e para o controlo da placa, com uma educação para uma saúde oral adequada em casa.<sup>5</sup> Como a epúlide gravídica ocorre mais frequentemente nos dentes localizados anteriormente, e tem grande propensão para sangrar ao toque ou à escovagem, é uma condição que alarma muitas mulheres.<sup>5,27</sup>

O controlo da placa bacteriana é de grande importância na prevenção da recorrência após o tratamento.<sup>27</sup>

### **Doença Periodontal**

A DP pode apresentar-se com gengivite e periodontite. Gengivite é uma inflamação da gengiva, sem causar perda do ligamento periodontal.<sup>25</sup>

O grau de DP presente e a perturbação dos ligamentos de suporte pode contribuir para uma mobilidade dentária anormal, que normalmente resolve após o parto. Deve então ser explicado à grávida que é uma condição temporária e que não leva a queda de dentes.<sup>5,26</sup>

A DP pode estar associada a desfechos adversos da gravidez, como o parto pré-termo e baixo peso à nascença<sup>28</sup>, segundo uma revisão sistemática de estudos.<sup>25</sup>

A DP é prevenível e tratável. Uma boa saúde oral da gravidez baseia-se no escovar dos dentes e no uso de fio dentário.<sup>25</sup>

Apesar dos processos prejudiciais que acompanham a DP (destruição de osso e ligamento periodontal) estarem associados a bactérias da placa, estes processos resultam maioritariamente da resposta do hospedeiro a este ataque microbiológico. Para a colonização de locais sub-gengivais e infiltração do tecido conjuntivo, as bactérias têm de combater o sistema imunitário do hospedeiro.<sup>5</sup> No que diz respeito ao periodonto, a resposta imune é afetada pela gravidez. Os acontecimentos chave são a diminuição do número de neutrófilos, diminuição da quimiotaxia e resposta diminuída de anticorpos e imunidade mediada por células.<sup>5</sup>

Visto que existem recetores de estrogénio e progesterona nos tecidos periodontais, o progressivo aumento destas hormonas durante a gravidez também afeta a resposta dos tecidos. A matriz extracelular, os vasos gengivais e os fibroblastos são afetados. Os estrogénios estão envolvidos na proliferação, diferenciação e queratinização celular, mas também estimula a síntese de matriz. Em conjunto com a progesterona, realçam a produção de mediadores inflamatórios, especialmente da Prostaglandina E2, sendo esta um potente indutor da atividade osteoclástica. A progesterona também compromete a homeostasia tecidular através da redução da proliferação de fibroblastos, da alteração do padrão de produção de colagénio e pela redução PAI-2 (*Plasminogen activator inhibitor type 2*), que é um importante inibidor da proteólise tecidular.<sup>5</sup>

## **Gengivite**

A gengivite causada pela exacerbação das alterações hormonais da gravidez é conhecida como gengivite da gravidez, apesar de histologicamente não apresentar qualquer diferença relativamente à gengivite das mulheres não grávidas.<sup>5</sup> Aparece mais frequentemente

no segundo mês de gestação e piora à medida que a gravidez progride, atingindo um pico no 8º mês de gestação, sendo que no pós-parto o tecido gengival está comparável ao do 2º mês de gestação. Mesmo assim, isto não significa que haja um retorno automático ao estado de plena saúde.<sup>5</sup>

A gengivite é a doença oral mais comum na gravidez, com uma prevalência de 60-75%.<sup>26</sup> É considerada a manifestação oral mais comum na gravidez e já foi reportada, por Pirie et al., a sua ocorrência em 100% das mulheres grávidas.<sup>5</sup>

A gengiva faz parte da mucosa oral que circunda os dentes e cobre o osso alveolar.<sup>5,26</sup> A gengivite não passa de uma inflamação da gengiva induzida por placa bacteriana, sendo que aproximadamente metade das mulheres com gengivite pré-existente apresenta uma exacerbação significativa durante a gravidez.<sup>26</sup>

As manifestações clínicas da gengivite da gravidez estão normalmente localizadas, afetando mais os dentes anteriores, apesar de aumentos de placa estarem normalmente associadas aos dentes posterior.

A inflamação da gengiva pré-existente é agravada por flutuações dos níveis de estrogênio e progesterona, associada às alterações da flora oral e diminuição da resposta imune.<sup>26</sup> Associadamente, na gravidez a resposta inflamatória à placa dentária está aumentada, levando a gengivas inchadas que tendem a sangrar enquanto se escovam os dentes. É possível que estas alterações gengivais possam ser explicadas pelo aumento da vascularização e do fluxo vascular associado às alterações do sistema imune e/ou das alterações no metabolismo do tecido conjuntivo<sup>5</sup>. Apesar de ser difícil estabelecer o papel causal de bactérias específicas na gengivite associada à gravidez, a hemorragia gengival e a inflamação parecem estar associadas ao aumento do número de bacinetes Gram-negativos. Contudo, um aumento do crescimento seletivo de *P. intermedia*, *P. gengivalis* e da espécie *Tannerella* tem sido demonstrado na placa sub-gengival durante o início da gengivite da



gravidez. Este é provavelmente um resultado do facto destas espécies serem capazes de utilizar as hormonas da gravidez, especialmente a progesterona, como fonte de nutrientes. Este aumento do crescimento seletivo também pode ser favorecido pelas alterações que ocorrem no sistema imune durante a gravidez ao mesmo tempo que se desenvolvem localmente na fenda gengival. O sangue proveniente da hemorragia da gengiva fornece também nutrientes e forma um ambiente favorável a anaeróbios.<sup>5,26</sup>

O tratamento da gengivite da gravidez envolve visitas regulares ao médico dentista para uma limpeza profissional e para uma vigilância e educação da saúde oral, tanto da etiologia como da prevenção da condição. A eliminação dos fatores de risco deve ser feita para que os níveis de placa bacteriana sejam minimizados.<sup>5</sup>

## **Periodontite**

A periodontite é uma inflamação destrutiva do tecido periodontal que afeta 30% de mulheres em idade fértil.<sup>26</sup>

Este processo envolve a infiltração de bactérias no periodonto. Toxinas produzidas por estas bactérias estimulam uma resposta inflamatória crónica, levando à destruição dos tecidos periodontais, criando bolsas que podem infetar. Mais tarde os dentes começam a apresentar uma certa mobilidade. Este processo pode induzir uma bacteriémia recorrente, que indiretamente estimula uma resposta hepática de fase aguda, resultando na produção de citocinas, prostaglandinas e interleucinas, que podem afetar a gravidez. Níveis elevados destes marcadores inflamatórios já foram encontrados no líquido amniótico de grávidas com periodontite e que, mais tarde, desenvolveram parto pré-termo, ao contrário de controlos saudáveis. Parece que esta cascata inflamatória inicia prematuramente o trabalho de parto. Este mecanismo pensa-se que é semelhante em casos de baixo peso à nascença em que a

libertação de prostaglandinas restringe o sangue da placenta e causa necrose placentária, resultando em restrição de crescimento intra-uterino.<sup>26</sup>

### **Saúde oral durante a gravidez: rastreio e prevenção**

Todas as mulheres em idade fértil a pensar em engravidar (pré-concepção) deveriam recorrer regularmente ao seu médico dentista de modo a avaliar os hábitos de higiene dentária e os problemas orais. Devem ser aconselhadas a escovar os dentes e usar o fio dentário rotineiramente e a evitar comidas e bebidas com muito açúcar.<sup>26</sup>

Em algumas situações o diagnóstico é feito através de radiografias dentárias – ortopantomografia - e só deve ser executada durante a gravidez em situações de urgência. Quando possível deve ser adiada para o segundo trimestre.

Idealmente, quando necessário, os tratamentos dentários devem ser agendados para o segundo trimestre da gravidez onde a organogénese já se encontra completa. No entanto, o tratamento dentário urgente pode ser realizado em qualquer idade gestacional. O terceiro trimestre apresenta adicionalmente problemas de desconforto posicional e risco de compressão da veia cava.

## **O impacto da doença periodontal na gravidez**

A relação entre a DP e a gravidez é muito controversa e ainda não está esclarecida. Alguns estudos dizem que a periodontite está associada a eventos adversos da gravidez, como o parto pré termo e o baixo peso à nascença.<sup>26,29</sup> Outros demonstraram que a periodontite não está associada ao parto pré-termo espontâneo, mas sim com um risco aumentado de parto pré termo por pré-eclâmpsia. Existem, ainda, estudos que não encontraram qualquer correlação entre a periodontite e os seus efeitos adversos na gravidez.<sup>30</sup>

O tratamento da periodontite através de controlo da placa dentária melhorou a saúde oral, no entanto, não foi verificado qualquer benefício na redução de partos pré-termo e baixo peso à nascença.<sup>31</sup>

Uma associação interessante, encontrada por Silk et al., demonstrou que níveis elevados de bactérias cariogénicas em grávidas podem levar ao aumento de cáries nas suas crianças.<sup>26</sup>

## **Relação entre doença pulmonar e saúde oral**

A existência de uma continuidade anatômica entre a cavidade oral e os pulmões torna a cavidade oral num potencial reservatório para bactérias patogênicas respiratórias.<sup>32,33</sup> Para que isto ocorra é necessário ultrapassar as defesas imunológicas e mecânicas do organismo, alcançando a via respiratória inferior. Estes mecanismos são tão eficientes, que em pessoas saudáveis, a via respiratória distal e o parênquima pulmonar são estéreis, apesar da concentração bacteriana encontrada na via respiratória superior ser elevada. A infecção ocorre quando há comprometimento das defesas do hospedeiro (diminuição do fluxo salivar, do reflexo da tosse e distúrbios da deglutição) ou quando o agente patogênico é particularmente virulento.<sup>32,33</sup>

Existem três vias por onde os microrganismos orais podem atingir a via respiratória inferior: a via inalatória, a hematogênica e a aspiração. A contaminação por via hematogênica é uma complicação inevitável de alguns tratamentos dentários, podendo ocorrer em procedimentos simples e profiláticos. Apesar de tudo, esta via de infecção é rara.<sup>32,33</sup> No caso de aspiração de material da via aérea superior, esta ocorre em cerca de 45% dos indivíduos saudáveis durante o sono, sendo um mecanismo fisiológico normal, e em 70% dos indivíduos com alterações do estado de consciência (aspiração mais frequente e em maiores quantidade).<sup>14,33</sup> As principais causas de infecção nosocomial, são provavelmente, a aspiração de material da via aérea superior e a aspiração de conteúdo gástrico.<sup>33,34</sup> São possíveis três mecanismos de infecção relacionados com aspiração de material da via aérea superior: o primeiro está relacionado com a DP e com a má higiene oral que podem provocar uma maior concentração de patógenos orais na saliva, sendo estes posteriormente aspirados para o pulmão, destruindo as defesas imunitárias; o segundo mecanismo ocorre em condições específicas, quando a placa dentária alberga colônias de patógenos pulmonares e promove o seu crescimento. Por último, alguns patógenos periodontais poderão facilitar a colonização da

via aérea superior por patógenos pulmonares.<sup>33</sup> Assim, torna-se plausível a hipótese de que os microrganismos orais possam infectar a via respiratória.<sup>32,33</sup>

Fatores que podem influenciar a incidência de infecções pulmonares, especialmente pneumonias nosocomiais em doentes de alto risco, são: bactérias da cavidade oral, colonização oral por *S. Aureus*, má higiene oral, DP, cáries dentárias, disfagia e a necessidade de ajuda na alimentação.<sup>34,35</sup> Como exemplo, a consequência infecciosa mais comum de má higiene oral em idosos, particularmente daqueles que residem em lares, é a pneumonia de aspiração.<sup>32</sup>

Tem sido demonstrado que uma melhoria da higiene oral pode reduzir a ocorrência de pneumonia nosocomial, tanto em doentes ventilados como em doentes não ventilados, em lares de terceira idade.<sup>32</sup>

Scannapieco e Mylotte propuseram um modelo explicativo da colonização da cavidade oral por patógenos respiratórios.<sup>36</sup> Este modelo demonstra que os patógenos respiratórios aderem e colonizam várias superfícies, como a película salivar que se forma em dentes saudáveis e limpos ou a placa dentária pré-existente. As bactérias na placa produzem enzimas proteolíticas que modificam as proteínas presentes na superfície mucosa. Assim, os patógenos respiratórios aderem a receptores da superfície mucosa recentemente expostos.<sup>37</sup>

A fibronectina é uma proteína que reveste a mucosa oral, oferecendo locais de ligação para *Streptococcus* orais, inibindo, ao mesmo tempo, a adesão de bactérias mais virulentas. A competição pela colonização parece ser modelada pela capacidade da bactéria degradar fibronectina. A atividade da protease (inclui a degradação da fibronectina) de patógenos periodontais tem sido extensivamente estudada e está correlacionada com uma má higiene oral. Assim, a atividade fibrinolítica do líquido crevicular gengival poderá ter um papel na pneumonia, por promoção da aderência de anaeróbios Gram-negativos ao epitélio da via aérea superior.<sup>33</sup>

## **Pneumonia**

A pneumonia bacteriana é uma condição inflamatória do parênquima pulmonar, normalmente iniciada pela introdução de bactérias nos alvéolos. Como referido anteriormente, a cavidade oral, faríngea e laríngea estão ricamente colonizadas por um número vasto de microrganismos, e, a aspiração de secreções orais e faríngeas que contêm agentes infecciosos é vista como a via mais comum da infecção pulmonar não pneumocócica.<sup>38</sup>

É provável que bactérias orais e respiratórias existentes na placa dentária se destaquem para a saliva e sejam aspiradas para a via respiratória inferior e pulmões, causando infecção. Tecidos periodontais inflamados pelo bio-filme oral, produzem citocinas e enzimas que podem também ser transferidas para os pulmões, estimulando um processo inflamatório local, local este privilegiado para a colonização por patógenos, desenvolvendo-se a infecção pulmonar propriamente dita.<sup>32</sup> O início da pneumonia bacteriana está dependente da colonização da cavidade oral e orofaringe por potenciais patógenos respiratórios, a sua aspiração para as vias aéreas inferiores e a falência dos mecanismos de defesa do hospedeiro.

Um estudo conduzido por Terpening et al., numa população idosa, demonstrou um aumento do risco de pneumonia por aspiração quando a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, estava presente na placa bacteriana e saliva dos pacientes.<sup>14</sup>

### 1. Pneumonia Adquirida na Comunidade

Segundo a American Thoracic Society, as bactérias que causam Pneumonia Adquirida na comunidade (PAC) mais frequentemente, são espécies que normalmente colonizam a orofaringe, tal como *Streptococcus Pneumoniae*, *H. Influenza* e *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>32</sup>

Condições conhecidas que predispõem à PAC em adultos incluem: estilo de vida, características do doente (tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, estado nutricional e funcional pobre, perda de peso e o uso de imunossupressores), comorbilidades (doença renal,

cardíaca e pulmonar, baixo índice de massa corporal e infecção respiratória prévia) e fatores ambientais (fumo passivo e exposição a gases, fumos e químicos). Estratégias preventivas que identificam e atuam em fatores de risco modificáveis são de extrema importância na redução do impacto da PAC.

Existe evidência considerável da associação entre a presença de placa dentária, uma má saúde oral e doença respiratória. Dentes e dentaduras têm uma superfície não descamativa onde o bio-filme oral (placa dentária) se forma, sendo suscetível à colonização por patógenos respiratórios.<sup>39</sup> Aspiração subsequente dos patógenos para a via aérea inferior aumenta o risco do desenvolvimento de infecções respiratórias.<sup>39</sup>

No estudo de Rodriguez et al. foi avaliada a relação entre o desenvolvimento da PAC com algumas características orais. A disestesia dentária desencadeada por substâncias quentes ou frias (indicador de cáries dentárias ou de DP) e o uso de prótese dentária foram considerados fatores de risco independentes para PAC, enquanto uma visita recente ao dentista foi considerada um fator protetor. O efeito protetor pode ser explicado por uma melhor higiene e saúde oral, melhor controle da placa e redução de microrganismos, com uma menor colonização por bactérias potencialmente patogênicas. Outros estudos avaliaram os fatores de estilo de vida e as condições de comorbilidade como fatores de risco para PAC, mas poucos analisaram indicadores de saúde oral. Alguns autores já demonstraram que uma má higiene oral pode causar um aumento de infecções respiratórias. El-Solh et al. provaram que a colonização de placas dentárias por patógenos respiratórios está implicada em infecções do trato respiratório inferior em doentes idosos hospitalizados.<sup>39</sup> Existem também estudos que demonstraram que não existe diferença na incidência de pneumonia de aspiração entre doentes sem dentes ou com dentes.<sup>39</sup>

Outras condições clínicas, como gengivorragias (sugestivas de gengivite), mobilidade dentária (indicando DP), ausência total de dentes ou uma história recente de abscesso dentário, não demonstraram ligação com PAC.

Rodriguez et al, através de um estudo baseado na população, também sugeriram que uma má saúde oral pode contribuir para um risco aumentado de PAC na população adulta. Assim, deve-se reforçar a importância da saúde oral e dentária, pois estes são essenciais para a prevenção da acumulação de placa e da colonização bacteriana, particularmente em sujeitos com próteses dentárias, cáries e DP.<sup>39</sup>

## 2. Pneumonia Nosocomial e Pneumonia associada a cuidados de saúde

Segundo a Sociedade Americana Torácica, a Pneumonia Associada a Cuidados de saúde é definida como uma pneumonia que ocorre mais de 48 horas após admissão hospitalar, ocorre até 90 dias após uma hospitalização, nos últimos dois dias de uma estadia num lar ou a visita a uma clínica com punção oral ou com hemodiálise. Também engloba pneumonias que ocorrem 3 dias pós o início de antibioterapia, quimioterapia, ou qualquer tipo de tratamento de ferida. Esta patologia é frequentemente causada por bactérias que não são muito comuns na flora orofaríngea, como a *Pseudomonas Aeruginosa*, *S. Aureus* e bactérias gram-negativas entéricas.<sup>32</sup>

As bactérias da cavidade oral, má higiene oral e periodontite parecem influenciar a incidência de infeções pulmonares, mais especificamente, pneumonia nosocomial em doentes de alto risco.<sup>40</sup> Os maiores fatores de risco para pneumonia de aspiração em residentes de lares foram cáries dentárias, periodontite, colonização oral por *S.Aureus* e a necessidade de ajuda para comer.<sup>34</sup>

Intervenções orais para reduzir infeções pulmonares já foram efetuadas em doentes com ventilação mecânica e em doentes não ventilados. Estes estudos incluíram intervenção



química através do uso de antimicrobianos tópicos ou higienização oral tradicional realizada por um profissional. Doentes hospitalizados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) parecem beneficiar de uma limpeza oral diária. Estudos já demonstraram que o uso de clorexidina tópica reduz o risco de pneumonia em doentes ventilados mecanicamente, e pode até diminuir a necessidade de antibióticos ev, ou diminuir a duração da ventilação mecânica na UCI.<sup>32</sup> Doentes institucionalizados não ventilados, maioritariamente idosos a viver em lares, aparentam beneficiar de uma melhoria da higiene oral demonstrando níveis baixos de bactérias orais e um menos número de episódios de pneumonia e dias de febre. Escovar os dentes diariamente e o uso de elixires orais com iodo de povidona diminui significativamente a pneumonia em residentes em lares.<sup>32</sup>

a. Pneumonia associada ao ventilador

Doentes mecanicamente ventilados em UCI sem capacidade de eliminar secreções orais através da deglutição ou tosse estão em risco de desenvolverem Pneumonia Associada ao Ventilador (PAV), especialmente se estiverem ventilados por mais de 48h. A concentração de bactérias orais aumenta durante a entubação e a existência de placa dentária em grandes quantidades, predizem um aumento do risco de pneumonia. As bactérias anaeróbias colonizam frequentemente a via aérea respiratória inferior em pacientes com ventilação mecânica.<sup>32</sup>

A colonização da placa dentária tem demonstrado ser um fator de risco relevante para a pneumonia nosocomial em doentes críticos admitidos na UCI, efeito este que diminui com o tratamento profilático com antissépticos e antibióticos tópicos. Isto sugere que a colonização da placa dentária por microrganismos aeróbios pode constituir um reservatório de patógenos respiratórios. Próteses dentárias também favorecem a colonização da mucosa oral e de dentaduras por *Cândida spp.* Uma higiene oral correta, com escovagem dos dentes e

descontaminação oral com antissépticos (clorexidina), também tem diminuído a incidência de pneumonia associada ao ventilador.<sup>39</sup>

### **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) caracteriza-se por causar limitação ventilatória progressiva e com reduzida reversibilidade, estando a sua origem associada a uma resposta inflamatória anômala dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos. A DPOC evolui por exacerbações, cuja frequência aumenta com a gravidade da doença.

O principal fator etiológico é o tabagismo, mas as bactérias, incluindo bactérias orais, podem ter um papel fundamental na progressão da doença.<sup>33</sup> Em associação, ambos estes fatores podem aumentar o risco de DPOC.<sup>41</sup> O tabagismo atua por paralisação da ação ciliar e dificulta a *clearence* pulmonar, aumentando o risco para o desenvolvimento de doença respiratória. Acrescentando, suprime também a produção de anticorpos e imunoglobulinas G2 protetoras, bloqueando a fagocitose e a ação dos neutrófilos na morte bacteriana.<sup>33</sup> Outros fatores que podem estar associados à progressão e exacerbação desta condição são os poluentes ambientais, infecções virais, fatores genéticos e alérgicos.<sup>40</sup> A percepção de associação entre periodontite e doenças respiratórias pode ter acontecido devido à presença de fatores de risco semelhantes.<sup>33</sup>

A cavidade oral é um reservatório para potenciais patógenos respiratórios. Pensa-se que a colonização ocorre como resultado da supressão da flora bacteriana oral normal por antibióticos, e também pela redução da secreção salivar encontrada frequentemente em doentes debilitados com DPOC.<sup>42</sup>

Assim, durante esse tempo, bactérias da cavidade oral podem estimular continuamente os tecidos periodontais, originando a libertação de citocinas como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ . O mecanismo proposto por Scannapieco e Ho para o dano do epitélio da via aérea

observado na DPOC envolve citocinas. Estas citocinas recrutam neutrófilos que infiltram o parênquima e libertam enzimas proteolíticas e radicais livres de oxigênio. Após a libertação de citocinas, dá-se a ligação de patógenos respiratórios, ou do seu produto, às células respiratórias. O mecanismo acima descrito já foi demonstrado para patógenos como a *S. pneumoniae* e a *H. influenza*, que, ao se ligarem a recetores da mucosa, estimulam a produção de IL-6 e IL-8 pelas células epiteliais. As bactérias orais podem também aderir às superfícies da mucosa, formando uma ligação com o epitélio da mucosa com estimulação da produção de citocinas. Também é possível que estes produtos originados no tecido oral sejam transportados pela saliva, contaminando, mais tarde, o epitélio respiratório distal. Pode ainda levar ao recrutamento de células inflamatórias para o local, libertando-se enzimas proteolíticas que danificam o epitélio, tornando-o mais suscetível a infeções por patógenos respiratórios.<sup>41,43</sup>

É interessante a correlação observada entre a severidade de perda de ligamento periodontal e a função pulmonar. Uma análise feita por Scannapieco e Ho indicou que sujeitos com maior perda de ligamento periodontal tinham uma maior prevalência de função pulmonar diminuída. Esta análise sugere a possibilidade da atividade da DP contribuir para a DPOC. Uma explicação possível pode estar relacionada com exacerbações da DPOC, as quais são causadas, mais frequentemente, por infeções bacterianas.<sup>43</sup>

Quando todas as variáveis de confundimento que poderiam estar associados à DPOC foram tomados em conta, o risco de DPOC foi 1,8 vezes superior em 20% dos indivíduos com a maior perda de osso alveolar.<sup>33</sup> Mesmo assim, uma associação causal ainda não foi estabelecida, sendo necessários mais estudos.<sup>14,33</sup>

Num estudo prospetivo, Kucukcoskun et al. demonstraram que terapia periodontal inicial em doentes com DPOC e DP pode diminuir a frequência de exacerbações.<sup>44</sup>

É importante que os profissionais se esforcem por continuar a educar os pacientes com DPOC acerca dos benefícios de uma boa saúde e higiene oral.<sup>42</sup>

## **Relação entre doença cardiovascular e saúde oral**

### **Doença Cardiovascular, Doença periodontal e Proteína C-Reativa**

Segundo a OMS, as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte a nível global, morrendo mais pessoas anualmente por Doença Cardiovascular (DCV) do que por qualquer outra causa. Cerca de 17,5 milhões de pessoas morreram de DCV em 2012, representando 31% de todas as mortes. Destas mortes, cerca de 7,4 milhões foram devido a doença coronária e 6,7 milhões devido a AVC. Estima-se que em 2030 mais de 23 milhões de pessoas morrerão anualmente de DCV. A maioria das DCV pode ser prevenida através dos fatores de risco, tal como tabagismo, dieta inadequada e obesidade, sedentarismo e alcoolismo.<sup>45</sup>

Em Portugal, as DCV foram também a principal causa de morte, entre 1988-2012. Em 2012 a percentagem de óbitos devido a DCV era de 30,4%.<sup>46</sup>

A DCV é um grupo de doenças que envolve o sistema cardiovascular (coração e vasos sanguíneos), englobando a doença coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, endocardite reumática, defeitos cardíacos congénitos, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Eventos agudos como o EAM e o AVC são maioritariamente causados por bloqueios que impedem o fluxo sanguíneo normal para o coração ou para o cérebro, sendo a causa mais comum a deposição de placas nas paredes dos vasos sanguíneos.<sup>45</sup> O fator etiológico major de doença cardiovascular ou cerebrovascular é a aterosclerose.<sup>47</sup> A aterosclerose é definida como um endurecimento das artérias, causado pela deposição sub-endotelial de colesterol, substâncias lipídicas, detritos celulares, cálcio e fibrina na parede do vaso. A placa pode causar oclusão do vaso e pode ocorrer rutura com libertação de trombos para a circulação sanguínea. Algumas doenças que podem ocorrer após estes mecanismos são o EAM ou o AVC. Diversos fatores aumentam o risco de aterosclerose incluindo a

predisposição para níveis elevados de colesterol e triglicérides no sangue, tensão arterial elevada, diabetes e tabagismo.<sup>48</sup>

Abordagens inovadoras para uma prevenção, intervenção e manutenção do tratamento da doença cardiovascular são a chave para desmistificar esta doença. Apesar da doença cardiovascular apresentar uma miríade de sintomas e disfunções, existe uma associação entre microrganismos e a saúde cardiovascular.<sup>2</sup>

O aumento da hemorragia gengival durante a DP oferece um acesso direto para a corrente sanguínea para as bactérias orais, onde podem circular e interagir com depósitos ateromatosos.<sup>2</sup>

Recentemente tem-se investigado o efeito de periodontite em lipoproteínas e inflamação, dois fatores major de doença cardiovascular.<sup>3</sup> A proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda, é um marcador de inflamação sistémica em resposta a estímulos infecciosos, inflamatórios e/ou traumáticos. Apesar de produzida primariamente no fígado como resposta a citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), a síntese extra-hepática de PCR tem sido reportada em biópsias gengivais, tendo sido encontrada também no líquido crevicular gengival.<sup>4</sup> No passado, não era possível identificar e explorar os efeitos periféricos da periodontite. Agora que existem técnicas mais sensíveis, o estado inflamatório da DP já demonstrou ser suficiente para causar uma resposta inflamatória sistémica, evidenciado pelo aumento da PCR.<sup>3</sup> Os fatores que induzem inflamação incluem placa bacteriana dentária, produtos bacterianos (lipopolisacarídeos) e interações imunes do hospedeiro com os produtos bacterianos.<sup>49</sup> A periodontite está associada a um aumento dos níveis de PCR, estando estes valores associados a infeção sub-gengival por microrganismos associados frequentemente a DP.<sup>50</sup> Em vários estudos e em diversas meta-análises, os níveis de PCR no sangue encontrados foram significativamente mais elevados em indivíduos com periodontite, quando comparado com controlos.<sup>51</sup> A extensão desse aumento depende da severidade da doença

(após ajustadas as variáveis de confundimento, como idade, tabagismo, IMC, triglicerídeos e colesterol).<sup>50</sup> Pode-se então admitir que há uma correlação entre PCR e DP.<sup>50</sup>

Os recetores das células imunes do hospedeiro conseguem reconhecer a presença de patógenos bacterianos por um padrão molecular (mimetismo molecular) associado ao patógeno, permitindo a ligação ao recetor do hospedeiro. Quando a interação ocorre, células imunes produzem citocinas pró-inflamatórias para o local associado à presença de bactérias. O sistema imune do hospedeiro é ativado para uma função protetora, mas muitas vezes ocorre dano colateral em células não patogénicas. A severidade da destruição periodontal causada pela inflamação depende do balanço entre a virulência bacteriana e a resposta imune do hospedeiro, podendo evoluir para bacteriémias repetidas ou para uma resposta hiper inflamatória.<sup>49,52</sup>

Em relação à DCV, inflamação está envolvida nesta doença em todos os estádios, desde a iniciação, progressão, e por fim, nas complicações trombóticas da aterosclerose.<sup>53</sup>

O potencial papel da PCR na patogénese cardiovascular ainda não foi completamente percebido.<sup>4,53</sup> Foram feitos estudos que revelaram que alguns marcadores inflamatórios eram preditores significativos do risco relativo de eventos cardiovasculares futuros, tais como a hs-PCR, amilóide A sérica, Interleucina-6 e a sICAM-1. A velocidade de sedimentação eritrocitária, quimiocinas e citocinas, incluindo IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$  e *monocyte chemoattractant protein-1*, VCAM-1 e antigénio de fator tecidual do soro também estão frequentemente alterados em doentes com síndromes coronários agudos. De todos, a PCR foi o preditor de risco relativo mais significativo.<sup>53-55</sup> Infecções bacterianas crónicas, como a periodontite, são um dos fatores de risco estabelecidos para uma PCR moderadamente elevada. Assim, a incidência de eventos cardiovasculares ateroscleróticos é superior em pacientes com outras doenças inflamatórias crónicas, incluindo, artrite reumatóide, psoríase, LES e alguns tipos de infeções (respiratórias e urinárias).<sup>53</sup>

Quantidades elevadas de PCR, medida por um teste de alta-sensibilidade (hs-PCR), predizem a ocorrência de EAM e angina de peito instável no futuro. A PCR, para além de servir como um biomarcador, pode ter também um papel na disfunção de células endoteliais.<sup>3,53</sup>

A relação entre a doença cardiovascular e a periodontite ainda é controversa e tem de ser aprofundada. Existem diversos estudos que suportam alguns mecanismos biológicos como o aumento dos níveis de inflamação sistémica provocado pela periodontite moderada a severa ou por qualquer doença inflamatória crónica, e a frequente migração de bactérias gram-negativas das bolsas periodontais para a corrente sanguínea (bacteriémia e endotoxémia). Já foi sugerido que a DP pode danificar diretamente os vasos sanguíneos, com conseqüente dano tecidual, por ativação da cascata complementar, reforçando a formação de lesões ateroscleróticas. Sabe-se que níveis de PCR abaixo de 1.0 mg/L indicam um baixo risco de doença cardiovascular, níveis entre 1.0 e 3.0 mg/L e acima de 3.0 mg/L indicam um risco médio e elevado, respetivamente.<sup>4,53</sup>

Outros fatores também estão relacionados intimamente com o desenvolvimento de aterosclerose e risco de eventos cardiovasculares (EAM e AVC), incluindo idade, género, hipertensão, DM, tabagismo e níveis séricos baixos de HDL.<sup>53</sup>

É de notar que a PCR não está aumentada em todos os doentes com periodontite ou infeções associadas a DCV.<sup>3</sup>



## Doença periodontal e aterosclerose

A primeira sugestão de uma relação entre inflamação periodontal e aterosclerose foi feita em 1988.<sup>47</sup>

Ensaio clínicos têm sido realizados de forma a investigar os mecanismos biológicos de associação entre DP e aterosclerose, mecanismos estes que ainda não foram completamente compreendidos. No entanto, a capacidade de um patógeno periodontal induzir agregação plaquetar, formação de *foam cells* e desenvolver ateroma já foi demonstrado.<sup>4</sup>

Um estudo, conduzido por Leite et al.<sup>4</sup> tinha como objetivo investigar o efeito que a DP severa tem na resposta inflamatória sistêmica relacionada com a elevação dos níveis de PCR no sangue. Os resultados demonstraram que a periodontite aumentou significativamente os níveis de PCR no sangue, e portanto pode estar relacionado com um risco moderado de aterosclerose e suas consequências. Ainda assim, para melhor perceber a associação entre a DP e aterosclerose, são necessários mais estudos que englobem outras variáveis como idade, adiposidade, tabagismo e resistência à insulina. Uma reavaliação dos doentes com risco periodontal poderia estimar a duração do efeito terapêutico da terapia periodontal de suporte nos biomarcadores sistêmicos.<sup>4</sup>

O papel dos níveis de lípidos como fator de risco de doença cardiovascular é conhecido há anos.<sup>3</sup> As células obtêm a maioria do colesterol através do sangue por endocitose mediada por recetor. O colesterol é transportado no sangue acoplado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Estas LDL ligam-se a proteínas recetoras transmembranares específicas para transporte para o interior da célula.<sup>47</sup> A ingestão de LDL, maioritária através de gordura animal, com conseqüente oxidação lipídica e acumulação de produtos lipídicos na parede arterial é essencial para a aterogenese. Assim, a estratégia major para prevenção da aterosclerose e doença cardiovascular é a restrição dietética e medidas farmacológicas que diminuam os níveis séricos de LDL.<sup>53</sup> O uptake de colesterol está

bloqueado em algumas pessoas (por defeito de apolipoproteína E), havendo acumulação de colesterol no sangue com formação de trombos ateroscleróticos. São estas placas, que ao impedirem a passagem de sangue para artérias cerebrais ou para as artérias coronárias podem provocar AVCs ou EAM, respetivamente.<sup>47</sup>

Também está bem estabelecido que infeções agudas influenciam os níveis de lipoproteínas – como parte de uma reação de fase aguda – podendo favorecer a aterogénese. Os efeitos de uma infeção crónica, como a periodontite, são menos conhecidos. Alguns estudos sugerem que a periodontite tem sido associada a elevados níveis de LDL e colesterol total e/ou triglicéridos e níveis diminuídos de HDL. Dados recentes sugerem que a periodontite pode ter efeitos subtis, mas importantes, no metabolismo e nas propriedades das lipoproteínas, podendo ser reversíveis com tratamento periodontal. O número de dentes com bolsas periodontais profundas correlaciona-se com a capacidade de LDL's induzirem a produção de citocinas e o uptake de esteres de colesterol por macrófagos, em ratos. Estes dois fenómenos são considerados aterogénicos, pois induzem a formação de *foam cells* derivadas de macrófagos, um sinal de aterosclerose inicial.<sup>3</sup> As *foam cells* são formadas através da oxidação de LDL e da sua acumulação em macrófagos. Estas células podem regular e induzir quimocinas e moléculas de adesão, induzindo a secreção de IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR. As bactérias causadoras de DP como a *P.gingivalis* e a *A. Actynomicetemcomitans* são capazes de causar a oxidação das LDL.<sup>56,57</sup>

A associação entre a perda de dentes e doença coronária observada por Spahr et al.<sup>58</sup> está de acordo com outros estudos que reportaram a relação entre a perda dentária e aterosclerose. Tem sido sugerido que alterações nos hábitos dietéticos devido à reduzida capacidade de mastigação e ao aporte aumentado de alimentos com teor elevado de calorias e com maior quantidade de hidratos de carbono e gordura, pode estar na base desta relação.

Contudo, a periodontite por si só já demonstrou ser acompanhada por um perfil lipídico pró-aterogénico.<sup>58</sup>

Como já foi referido anteriormente, a exposição direta de bactérias e seus produtos patogénicas, neste caso bactérias periodontais, pode levar a um dano tecidual e consequente disfunção endotelial. Esta disfunção é o passo inicial na patogénese da aterosclerose e tem sido encontrada em indivíduos com periodontite.<sup>3</sup> Esta disfunção endotelial pode contribuir, não só para a génese mas também para a progressão da placa aterosclerótica. Diversos patógenos parecem estar associados a placas ateroscleróticas e à alteração da reposta imune, podendo comprometer a *clearance* das placas. A mais bem estudada é a *C. pneumoniae*, uma bactéria intracelular comum que causa pneumonia e infeções do trato respiratório.<sup>47</sup>

Um estudo por Inchingolo et al.<sup>59</sup> demonstrou que indivíduos afetados por periodontite crónica estão expostos a mais *stress* oxidativo em comparação com a população geral. Níveis aumentados de *stress* oxidativo podem ser perigosos na medida em que contribuem significativamente para diversas patologias sistémicas. Um potencial problema adicional para doentes com periodontite crónica é a aceleração do início clínico de certas doenças que, de outra forma, teriam um curso sub-clínico mais prolongado, com menor dano para o paciente, e menor impacto nos gastos de saúde pública.<sup>59</sup>

Desvarieux et al.<sup>52</sup> adicionaram evidência de que a carga microbiológica é importante na aterosclerose e demonstram que existe um certo nível de especificidade. Neste estudo, não foi encontrada qualquer relação entre PCR e espessura média da camada íntima arterial ou entre a PCR e a carga etiológica. Isto não exclui a possibilidade de um papel inflamatório indireto, porque outros estados já encontraram associações positivas entre DP extensa e marcadores inflamatórios sistémicos.<sup>52</sup>

O aumento da espessura da camada íntima da carótida medida por ecografia pode estar associada a um aumento do risco para EAM e AVC em doentes com história de DCV. Este

aumento ocorre frequentemente em doentes com periodontite, sugerindo que aterosclerose subclínica está presente em muitos doentes com esta patologia. No caso da doença arterial coronária, apesar de alguns estudos não terem demonstrado uma relação causal com a periodontite, uma meta-análise concluiu que a DP é um fator de risco ou marcador independente de fatores de risco tradicionais de doença coronária artéria. Na meta-análise de Humphrey et al.<sup>60</sup> encontrou-se um aumento da prevalência e incidência de doença coronária em doentes com periodontite. Todos estes estudos concluíram que mais estudos são necessários para definir a relação entre as duas doenças. O estudo de Garcia et al.<sup>61</sup> determinou que, em homens com menos de 60 anos, havia um “associação dose-dependente” significativa entre a prevalência de DCA e periodontite, quando usados critérios clínicos e radiográficos para a periodontite. Esta associação era independente de fatores de risco de doença cardiovascular aterosclerótica ou estado socioeconómico. Em homens com mais de 60 anos a associação dose-dependente entre periodontite e DCA estava ausente. A prevalência de periodontite também já foi correlacionada com evidência angiográfica de DCA. Estudos já demonstraram que a DP é um importante fator de risco para todas as formas de doença cerebrovascular, especialmente de AVC não hemorrágico.<sup>49,53</sup>

Resultados de diversos estudos têm sugerido uma associação entre a prevalência de DP, medida por CPITN (*Periodontal Index of Treatment Needs*) e doença cardiovascular. Duas meta-análises concluíram que a periodontite estava moderadamente associada a doença cardiovascular e a AVC. Estes achados estão em concordância com os resultados do estudo realizado por Spahr et al.. Apesar de ser sugerido que CPITN subestima a extensão e severidade de periodontite em indivíduos idosos, como examinando no estudo, uma relação estatisticamente significativa entre a média de pontuação no CPITN e o risco de DCV foi encontrado, indicando então que a associação real deve ser ainda mais importante.<sup>58</sup>

## O papel das bactérias orais

No passado, os estudos de caso-controle foram os principais impulsionadores do conceito da relação causal entre infecções dentárias e DCV.<sup>3</sup> Microrganismos da cavidade oral como a *Streptococcus pyogenes*, têm uma relação demonstrada com a saúde cardiovascular. Numerosos estudos têm detectado DNA de bactérias orais em lesões ateroscleróticas.<sup>2,53,58</sup> Estas bactérias podem ser capazes de invadir e ativar células endoteliais, aumentando interações com Toll-like receptors, ou induzindo a expressão de metaloproteinases, contribuindo para o desenvolvimento de doença cardiovascular.<sup>2</sup> Estes patógenos periodontais podem, ainda, aumentar o risco de doença coronária através da ativação e agregação plaquetar.<sup>58</sup>

### *Porhyromonas gingivalis*

Anticorpos do hospedeiro contra *P. gingivalis*, um patógeno periodontal, demonstraram uma reatividade cruzada com *heat shock proteins* (HSPs), incluindo HSP60, que também pode ser encontrado em células endoteliais onde existem lesões ateroscleróticas. Assim, níveis elevados de anti-HSP60 correlacionaram-se com morbidade e mortalidade por aterosclerose, sendo possível que uma “autoimunidade” desenvolvida contra *P. gingivalis* durante a DP possa levar a resultados cardiovasculares prejudiciais.<sup>2</sup>

O efeito da periodontite no desenvolvimento da aterosclerose também tem sido estudado em modelos animais. Administração repetida de *P. gingivalis* aumentou a progressão de aterosclerose nas aortas em ratos com deficiência de Apolipoproteína E.<sup>3</sup> Nas aortas de coelhos brancos na Nova Zelândia, *P.gingivalis* gerou uma acumulação de lípidos, que se correlacionava com a severidade de periodontite.<sup>62</sup> Neste contexto é de notar que tanto DNA de *P.gingivalis* e patógenos viáveis têm sido encontrados em lesões ateroscleróticas humanas.<sup>3</sup>

### ***Actinobacillus actinomycetemcomitans***

*A. actinomycetemcomitans* pode adquirir acesso à circulação através de tecido oral intacto. Spahr et al., não encontraram diferença na prevalência de patógenos periodontais observáveis entre casos e controles. O papel de *A. actinomycetemcomitans* pode ser explicado, em parte, pelo seu padrão de colonização específico. É uma das primeiras bactérias a colonizar a superfície do dente no início do desenvolvimento da placa bacteriana, sugerindo que estas espécies são capazes de colonizar uma cavidade oral ainda saudável. A relação entre as infecções associadas a esta bactéria e a idade indicam que este patógeno é normalmente adquirido em criança, e que a doença também tem início precoce. Análises estatísticas comparativas neste estudo ainda revelaram que os parâmetros microbiológicos, a carga patogénica bacteriana total e especialmente a quantidade de *A. actinomycetemcomitans* aparentam ter uma maior importância como fator de risco potencial para doença coronária do que os parâmetros CPITN. Estes resultados são suportados por estudos recentes que demonstram que uma elevação sanguínea dos níveis do anticorpo anti-*A. actinomycetemcomitans* prediz um risco de AVC.<sup>58</sup>

Estudos experimentais sugerem que os patógenos periodontais, ou os seus respetivos produtos, como LPS, têm o potencial de ativar fagócitos mononucleares. Em relação à potência de LPS isoladas, parece que *P.gingivalis* é menos potente que *P.intermedia*, e esta menos que *A. actinomycetemcomitans*. Baixas concentrações de LPS de *A. actinomycetemcomitans* estimulam o aumento da secreção de IL-1 $\alpha$  e 1 $\beta$  e o fator de necrose tumoral, pelos macrófagos humanos, todos representando citocinas envolvidas na resposta inflamatória na aterotrombogénese. Além disso, já foi demonstrado que macrófagos podem acumular lípidos ricos em colesterol, tal como, LDL oxidado, e que se podem converter em grandes *foam cells* quando interagem com patógenos periodontais.<sup>58</sup>

Já foi demonstrado que anticorpos IgA persistentemente elevados e patogêneos periodontais major parecem predizer a incidência de doença cardiovascular. Numa população com 6850 indivíduos, a seropositividade IgA para *P.gingivalis* predisponha para AVC em indivíduos com história de doença cardiovascular, enquanto seropositividade para *A.actinomycetemcomitans* estava associada a incidência de AVC em doentes sem doença cardiovascular.<sup>3</sup>

Foi reportada uma relação positiva e independente entre espessura da íntima (EI) carotídea e a carga bacteriana periodontal cumulativa. Também foi demonstrado que a relação observada com a EI carotídea reflete tanto a carga como a dominância dos patógenos etiologicamente relacionados com DP no nicho microbiano sub-gengival.<sup>52</sup>

### Pesquisa de Bactérias

A hibridização DNA-DNA é um método mais confiável do que a cultura na identificação da bactéria patogênica. Assim no contexto da hipótese de que infecções crônicas influenciam a EI carotídea, acredita-se que este método é preferível, na medida em que permite uma investigação de um leque maior, incluindo exposições bacterianas prévias. Também é adequado para estudos epidemiológicos, permitindo uma análise relativamente rápida de um elevado número de amostras de placas, com diversas espécies associadas. A recuperação de DNA bacteriano, por hibridização, não permite a distinção entre o estado de colonização, não discriminando uma cavidade oral doente de uma saudável. Não devemos esquecer que a cavidade oral alberga naturalmente múltiplas espécies bacterianas, algumas até associadas com uma boa saúde oral.

Contudo, no estudo INVEST, pacientes com uma dominância de patógenos orais com relação causal com a DP tinham uma EI carotídea mais espessa após ajustamento dos fatores de risco convencionais. Este estudo fornece a primeira evidência direta de um possível papel

das bactérias periodontais na aterosclerose. Esta relação aparenta ser independente da PCR. Se confirmado, estas descobertas poderiam ter um grande impacto a nível de saúde pública dado que demonstrariam a possibilidade do dano aterosclerótico ser reduzido e talvez revertido através de um controlo seletivo de patógenos bacterianos periodontais através de meios imunológicos ou antibacterianos.<sup>52</sup>

### **Impacto do tratamento periodontal na doença cardiovascular**

Dada a elevada prevalência de DP na população adulta, a prevenção desta doença em conjunto com outras intervenções pode reduzir a incidência de doença cardiovascular.<sup>2</sup>

O tratamento da DP, tanto em doentes sistemicamente saudáveis como naqueles com história de eventos cardiovasculares, tem demonstrado a redução de inflamação sistémica.<sup>53</sup> No estudo efetuado por Leite et al.<sup>4</sup> demonstrou-se que uma periodontite severa está associada a níveis elevados de hs-PCR no soro. Descreveu também que tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) consegue reduzir os níveis de PCR a níveis semelhantes a indivíduos saudáveis, e assim reduzir o risco inflamatório para doença cardiovascular. Um aumento significativo de colesterol HDL também tem sido demonstrado após tratamento periodontal. Estes resultados enfatizam a importância de TPNC e da manutenção da saúde oral para evitar níveis elevados de hs-PCR.<sup>4</sup> Em indivíduos com uma concentração basal de LPS no soro, apresentavam um rácio HDL/LDL significativamente superior, baixos anticorpos anti-b2-glicoproteína e concentrações de LPS, e partículas de LDL com tamanho maior após tratamento periodontal. Em indivíduos com uma baixa concentração base de LPS, alterações nestes parâmetros foram menores.

Minczykowski et al.<sup>63</sup> investigaram alterações na produção de anião superóxido e de peróxido de hidrogénio por neutrófilos polimorfonucleares em pacientes com granuloma crónico periapical antes e depois de tratamento cirúrgico. Este estudo demonstrou que a



redução do *stress* oxidativo, é evidente após 30 dias de tratamento endodôntico. A presença de periodontite crônica, se não tratada, pode causar a perda de tecido de suporte periodontal, esta atividade destrutiva também é expressa na ausência de sintomatologia, sendo também encontrados mediadores inflamatórios, como metaloproteinases no fluido crevicular gengival de dentes afetados por periodontite crônica. O tratamento endodôntico ainda restaura o estado antioxidante em casos de desequilíbrio. Este estudo confirmou uma associação entre periodontite crônica e *stress* oxidativo.<sup>59</sup>

### **Fatores de risco em comum e variáveis de confundimento**

A relação entre periodontite e doença cardiovascular apresenta diversos fatores em comum, tornando uma associação causal definitiva difícil. Alguns dos fatores que ambas as doenças têm em comum são tabagismo e DM (induzem alterações na função microvascular afetando a circulação sanguínea periférica, o prejuízo funcional da microcirculação em fumadores tem demonstrado afetar o tecido gengival), obesidade (inflamação sistêmica definida pelo aumento da TNF- $\alpha$  circulante), lipídios e níveis elevados de colesterol total e triglicerídeos, hipertensão (mais prevalente em pacientes com perda de osso alveolar severa). A depressão, inatividade física, história familiar de DCV e DP, idade avançada e gênero masculino são outros fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, encontrado frequentemente em pacientes com periodontite. Estes fatores em comum podem também servir como variáveis de confundimento.<sup>53,64</sup>

Apesar disto, existe evidência consistente que demonstra que a presença de DP resulta num aumento de risco de doença cardiovascular.<sup>2</sup>

## Discrepâncias entre estudos

**Quadro 3 - Relação entre doença periodontal e DCV**

<b>Autor</b>	<b>Associação</b>
Spahr et al. <sup>58</sup>	Há associação entre doença DP e DCV
Desvarieux et al. <sup>52</sup>	Doentes com DP têm uma maior espessura da camada íntima da carótida (relação positiva e independente), apesar da EI não estar relacionada com os níveis de PCR.
Humphrey et al. <sup>60</sup>	Doentes com periodontite têm maior incidência e prevalência de DCA
Scannapieco et al. <sup>47</sup>	Há uma associação independente e modesta entre DP e DCV
Noack et al. <sup>50</sup>	Existe uma correlação entre PCR e DP
Inchingolo et al. <sup>59</sup>	Existe associação entre periodontite crónica e stress oxidativo
Joshiyura et al. <sup>65</sup> Katz et al. <sup>66</sup>	DP está associada a biomarcadores de disfunção endotelial e dislipidémia
Mattila et al. <sup>3</sup>	DNA bacteriano encontrados em lesões ateroscleróticas humanas

Um estudo prévio indicou uma associação entre periodontite e doença cardiovascular, mas a associação observada foi modesta.<sup>49</sup>

A associação entre periodontite e doença cardiovascular aterosclerótica tem recebido uma quantidade considerável de atenção. As descobertas destes estudos têm variado muito, determinando desde a ausência de uma relação causal até relações causais bastante fortes entre as duas condições (Quadro 3). Razões para estas discrepâncias incluem variações da população em estudo, incluindo diferentes grupos etários, diferentes etnias e localizações geográficas e falta de definições estandardizadas e de medidas para periodontite tornando os dados difíceis de interpretar.<sup>53</sup>

## Conclusão

Esta revisão foi realizada com o objetivo sistematizar e condensar o conhecimento já existente sobre a relação entre a saúde oral e condições com impacto sistémico. Foram estudadas as relações entre a saúde oral e a Diabetes Mellitus, a gravidez, as doenças respiratórias e as doenças cardiovasculares.

Um vasto número de bactérias são comensais da cavidade oral, com capacidades de preservar a homeostasia na cavidade oral. A doença periodontal ocorre por uma resposta imune do hospedeiro a uma infeção bacteriana na interface dente/gengiva. É causada maioritariamente por bactérias Gram-negativas, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, e *Tannerella forsythia*. Nesta doença existe perda dos ligamentos periodontais e possível destruição de osso alveolar, podendo resultar em perda dentária.

Conclui-se que existe uma diminuição da saúde oral nos doentes com diabetes e que pode causar alterações e dificuldade no controlo metabólico da DM. Indivíduos com DM desenvolvem doença periodontal com frequência. A estes também estão associadas alterações da função salivar, sendo que muitos referem xerostomia, alterações do paladar, *Burning Mouth Syndrome* e infeções. Foi verificado também que existe uma associação entre DM e cáries dentárias, mas que esta é controversa e complexa. A halitose, definida neste caso por um hálito cetónico, é uma manifestação frequente da DM, e põe-se em hipótese um novo método de avaliação glicémica através dos níveis de corpos cetónicos no hálito. A inflamação crónica causada pela periodontite pode ser responsável por uma resistência insulínica, com consequente pioria do controlo glicémico. Existe uma associação entre a progressão da doença periodontal e o estado de controlo glicémico. É, também, de extrema importância salientar que muitos dos doentes com DM não compreendem os efeitos de uma má saúde e higiene oral, principalmente no controlo glicémico. Estas alterações podem comprometer a

qualidade de vida do doente e são normalmente negligenciadas pelos médicos e outros profissionais de saúde.

As manifestações orais associadas à gravidez são diversas. As cáries dentárias, causadas pelo aumento de ácido na cavidade oral é provocada pelas náuseas e vômitos repetidos e frequentes. A epúlide gravídica, também conhecida como o tumor oral da gravidez, é um tumor benigno inflamatório associado a placa bacteriana e a alterações hormonais. Este tumor é muitas vezes causa de ansiedade por parte das grávidas, devendo-se explicar que normalmente regridem após o parto, e que só deverão ser removidos se causarem um grande incómodo, dado que muitas vezes recidivam. A doença periodontal quando ocorre na gravidez pode estar associada a desfechos adversos como o parto pré-termo e o baixo peso à nascença. Esta associação entre doença periodontal e gravidez é, ainda, muito controversa e requer algum esclarecimento. Na sua maioria os estudos demonstram que há uma associação entre doença periodontal, parto pré termo e baixo peso à nascença. Outro facto interessante é que um elevado número de bactérias cariogénicas na grávida podem levar a um aumento do número de cáries nos filhos.

A saúde oral também está associada a doenças respiratórias, mais especificamente à PAC, pneumonia nosocomial e à DPOC. Isto ocorre dada a continuidade anatómica entre a cavidade oral e as vias respiratórias. Sumariamente, as bactérias da placa bacteriana produzem enzimas proteolíticas, modificando proteínas da superfície mucosa e permitindo a aderência de patógenos respiratórios a recetores dessa mesma superfície. A associação entre uma má higiene oral e o aumento de infeções respiratórias já foi confirmada. Uma placa dentária com elevada carga bacteriana pode predizer um aumento do risco de pneumonia. É frequente encontrar bactérias anaeróbias da cavidade oral na via aérea inferior de pacientes com ventilação mecânica.

Não esquecendo que o fator etiológico major da DPOC é o tabagismo, se este fator estiver associado a doença periodontal pode aumentar o risco de desenvolver a doença. Existe uma correlação entre a severidade de perda de ligamento periodontal e a função pulmonar, na medida em que uma maior perda está associada a uma função pulmonar diminuída. Também foi demonstrado, em alguns estudos, que o tratamento da doença periodontal pode diminuir a frequência de exacerbações da DPOC.

A doença periodontal está associada a níveis aumentados de PCR. Apesar do mecanismo ainda não ter sido completamente esclarecido, a PCR também está envolvida na patogênese de doenças cardiovasculares. Ocorre por possível dano direto dos vasos sanguíneos e disfunção endotelial. Marcadores inflamatórios podem também prever o risco de eventos cardiovasculares. As bactérias orais estão envolvidas na formação da placa aterosclerótica, através da oxidação das LDL e consequente formação de *foam cells*. Foram encontradas algumas associações entre a periodontite e níveis elevados de LDL, colesterol e triglicérides e a níveis diminuídos de HDL, e dados que sugeriram que pode ter também efeitos no metabolismo e nas propriedades das lipoproteínas. Foi demonstrado que o tratamento periodontal não cirúrgico pode reduzir os níveis dos marcadores inflamatórios, como a PCR, e pode aumentar os níveis de colesterol HDL. Após o tratamento também se verificou uma diminuição da produção de radicais livres de oxigênio. São necessários mais estudos para comprovar efetivamente uma relação entre a doença periodontal e doenças cardiovasculares, dado que a pesquisa efetuada encontrou estudos discrepantes. Salienta-se a necessidade de controlar mais eficazmente variáveis de confundimento, e garantir uma definição mais uniforme de doença periodontal em estudos futuros. Se for possível provar que o tratamento periodontal diminui a incidência de doença cardiovascular, esta área será um importante alvo para diminuir a mortalidade por eventos cardiovasculares.

Como podemos concluir, doenças da cavidade oral, mais especificamente a doença periodontal, tem vastos efeitos sistêmicos. É importante salientar que for possível compreender todos os mecanismos que causam estes efeitos, será possível atuar de uma forma mais correta e concisa, diminuindo com uma grande probabilidade a mortalidade relacionada com estes efeitos.

É evidente que a manutenção da saúde oral é importante para uma vida saudável. Quando necessário, o tratamento periodontal deve ser realizado precocemente, de forma a permitir uma redução dos níveis dos mediadores inflamatórios e uma redução da bacteriemia.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor José Pedro Figueiredo, pela orientação dada em todo este processo.

Agradeço aos meus pais, por me fazerem perceber que nada se consegue sem trabalho árduo, e por, apesar de longe, nunca deixarem de estar presentes.

Um agradecimento especial à minha irmã, por ter sido incansável e por me ter ajudado, mesmo quando ligava a toda a hora.



## **Referências Bibliográficas**

1. Eldarrat AH. Diabetic patients: their knowledge and perception of oral health. Libyan J Med 2011.
2. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. Gut Microbes 2014;5:719-28.
3. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. J Periodontol 2005;76:2085-8.
4. Leite AC, Carneiro VM, Guimaraes Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. Rev Bras Cir Cardiovasc 2014;29:69-77.
5. Pirie M, Division of Restorative Dentistry SoD, Queen's University Belfast, Grosvenor Road, Belfast BT12 6BP, UK, Cooke I, et al. Dental manifestations of pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist 2007;9:21-6.
6. WHO | Diabetes programme. World Health Organization, 2014. Em <http://www.who.int/diabetes/en/>.
7. Correia LG. Portal da Diabetes - Diabetes Factos e Números - 2014. 2015.
8. Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and oral health promotion: A survey of disease prevention behaviors. The Journal of the American Dental Association 2000;131:1333-41.
9. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. Nutrition & Metabolism 2012;9:88.
10. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK. Oral Health and Type 2 Diabetes. Am J Med Sci 2013;345:271-3.
11. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. J Am Dent Assoc 2008;139 Suppl:19s-24s.

12. SHIP JA. Diabetes and oral health. 2003.
13. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010;2:3.
14. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006;94:10-21.
15. Carramolino-Cuellar E, Tomas I, Jimenez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19:e289-94.
16. Novak BJ, Blake DR, Meinardi S, et al. Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes. 2007.
17. Awartani F. Evaluation of the relationship between type 2 diabetes and periodontal disease. *Odontostomatol Trop* 2009;32:33-9.
18. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. <http://dxdoiorg/101902/jop19966710s1085> 2012.
19. Raman RP, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, Chinna K, Vaithilingam RD. Effect of nonsurgical periodontal therapy verses oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. *BMC Oral Health* 2014;14:79.
20. Engebretson SP, Department of Periodontology and Implant Dentistry NYU, New York, New York, Hyman LG, et al. The Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on Hemoglobin A1c Levels in Persons With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;310:2523-32.
21. Bharti P, Katagiri S, Nitta H, et al. Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract* 2013;7:e129-e38.

22. Saengtipbovorn S, Taneepanichskul S. Effectiveness of lifestyle change plus dental care (LCDC) program on improving glycemic and periodontal status in the elderly with type 2 diabetes. *BMC Oral Health* 2014;14:72.
23. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 2013;48:706-12.
24. Chen L, Luo G, Xuan D, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol* 2012;83:435-43.
25. Thomas NJ, Middleton PF, Crowther CA. Oral and dental health care practices in pregnant women in Australia: a postnatal survey. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008;8:13.
26. Silk H, Douglass AV, Douglass JM, Silk L. *Oral Health During Pregnancy*. 2008.
27. Cardoso JA, Spanemberg JC, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral granuloma gravidarum: a retrospective study of 41 cases in Southern Brazil. *J Appl Oral Sci* 2013;21:215-8.
28. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Bjog* 2006;113:135-43.
29. Reddy BV, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:29-32.
30. Abati S, Villa A, Cetin I, et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:369-72.
31. Weidlich P, Moreira CH, Fiorini T, et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2013;17:37-44.

32. Paju S, Scannapieco F. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 2007;13:508-12.
33. Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc* 2002;68:340-5.
34. Terpenning M. Geriatric Oral Health and Pneumonia Risk. 2005.
35. Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, et al. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia* 1998;13:69-81.
36. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:740-5.
37. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol* 1996;67:1114-22.
38. Shay K, Scannapieco FA, Terpenning MS, Smith BJ, Taylor GW. Nosocomial pneumonia and oral health. *Spec Care Dentist* 2005;25:179-87.
39. Francesc Rodriguez IB, Mateu Serra-Prat, Elisabet Palomera, M Virginia Ballester, Jordi Almirall on behalf of the Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP). Poor Oral Health as Risk Factor for Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine* 2015.
40. Sharma N, Shamsuddin H. Association Between Respiratory Disease in Hospitalized Patients and Periodontal Disease: A Cross-Sectional Study. <http://dxdoiorg/101902/jop2011100582> 2011.
41. Wang Z, Zhou X, Zhang J, et al. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol. Denmark*2009:750-5.
42. Devlin J. Patients with chronic obstructive pulmonary disease: management considerations for the dental team. *British Dental Journal* 2014;217:235-7.

43. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001;72:50-6.
44. Kucukcoskun M, Baser U, Oztekin G, Kiyani E, Yalcin F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol* 2013;84:863-70.
45. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs). WHO: World Health Organization; 2015. (citado a 2015-01-28). Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
46. Ferreira RC, Neves RC, Rodrigues V. Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares: Direção-Geral da Saúde; 2014.
47. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:38-53.
48. American Heart Association - Atherosclerosis. 2014. Disponível em [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis\\_UCM\\_305564\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis_UCM_305564_Article.jsp).)
49. Natto ZS, Aladmawy M, Alasqah M, Papas A. Is there a relationship between periodontal disease and causes of death? A cross sectional study. *Braz Dent J* 2015;26:33-8.
50. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin DED. Periodontal Infections Contribute to Elevated Systemic C-Reactive Protein Level. <http://dxdoiorg/101902/jop20007291221> 2005.
51. Holtfreter B, Empen K, Gläser S, et al. Periodontitis Is Associated with Endothelial Dysfunction in a General Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013;8.

52. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*. United States 2005;576-82.
53. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. United States 2009;59-68.
54. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
55. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease. 1998.
56. Tomoko Kurita-Ochiai MY. Periodontal Pathogens and Atherosclerosis: Implications of Inflammation and Oxidative Modification of LDL. *BioMed research international* 2014;2014.
57. Bengtsson T, From the Division of Pharmacology DoMaHS, Faculty of Health Sciences, Cardiovascular Inflammation Research Centre, Linköping University, Linköping, Karlsson H, et al. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* cleaves apoB-100 and increases the expression of apoM in LDL in whole blood leading to cell proliferation. *Journal of Internal Medicine* 2015;263:558-71.
58. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med*. United States 2006;554-9.

59. Inchingolo F, Marrelli M, Annibali S, et al. Influence of Endodontic Treatment on Systemic Oxidative Stress. *Int J Med Sci* 2014;11:1-6.
60. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:2079-86.
61. Garcia RI, Krall EA, Vokonas PS. Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* 1998;3:339-49.
62. Jain A, Batista EL, Jr., Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun* 2003;71:6012-8.
63. A Minczykowski MW, A Szczepanik, L Lewandowski, H Wysocki. Hydrogen peroxide and superoxide anion production by polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic periapical granuloma, before and after surgical treatment. *Clinical oral investigations* 2001;5.
64. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol* 2006;77:1547-54.
65. JSHIPURA KJ, WAND HC, MERCHANT AT, RIMM EB. Periodontal Disease and Biomarkers Related to Cardiovascular Disease. 2004.
66. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association Between Periodontal Pockets and Elevated Cholesterol and Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels. <http://dxdoiorg/101902/jop2002735494> 2005.