

ESTER OLIVEIRA SANTOS

**O IMPACTO DA PERIODONTITE NO DESENCADEAMENTO E
PROGRESSÃO DE COMORBIDADES INFLAMATÓRIAS SISTÊMICAS**

Araçatuba - SP
2024

ESTER OLIVEIRA SANTOS

**O IMPACTO DA PERIODONTITE NO DESENCADEAMENTO E
PROGRESSÃO DE COMORBIDADES INFLAMATÓRIAS SISTÊMICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Odontologia
de Araçatuba da Universidade Estadual
Paulista (UNESP), como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Cirurgião-Dentista.

Orientador(a): Prof. Dr. Juliano Milanezi
de Almeida

Araçatuba - SP
2024

Dedico este trabalho à memória de uma amiga querida, Aline Martins. Espero ansiosamente o dia em que nos encontraremos novamente, até lá, te carrego no peito e no coração em todos os meus dias, em todas as minhas conquistas e em toda a minha saudade, para sempre.

AGRADECIMENTOS

À Deus, o criador de todas as coisas, que com as próprias mãos teceu todo o universo e ainda assim, durante todos esses anos se fez presente, me abençoando, permitindo que eu amasse, sorrisse, amadurecesse, criasse amizades e colecionasse experiências, em tudo me agraciou, nas pessoas e nas oportunidades que colocou diante de mim. Meu coração se enche de gratidão pois, durante todos esses anos me carregou com mão bondosas e misericordiosas, me guiou e permitiu por toda boa dádiva vinda dele, ser quem sou e alcançar o que alcancei.

Aos meus pais, Alice Cristina e Paulo Sérgio, que desde sempre me ensinaram que o estudo era um privilégio e uma oportunidade que mudaria minha vida. Tudo que sou e consegui alcançar como pessoa e como aluna foi porque eles me incentivaram, me ajudaram, me ensinaram, acreditaram em mim e cuidaram para que eu pudesse me dedicar exclusivamente aos meus estudos. Nunca, mesmo diante da nossa realidade, mediram esforços para me manter em Araçatuba, e sempre se desdobraram para que eu pudesse chegar até aqui. Tudo que conquistei não foi sozinha, conquistei a seis mãos, as minhas e as deles. A Deus minha expressa gratidão pela vida de vocês, e a vocês todo meu amor, carinho e respeito.

À minha irmã, Noemi Santos, que sempre foi minha companheira, muito antes de eu começar nesta longa jornada. Foi minha amiga, confidente, conselheira, me defendeu com unhas e dentes quando decidi que continuaria para o mestrado, sempre esteve comigo me incentivando e acreditando em mim e no meu potencial. Seremos eu por você e você por mim, agora e sempre. Agradeço por toda amizade, mesmo entre tapas e beijos, por toda compreensão e apoio.

Ao meu melhor amigo e amor, Gustavo Tanikawa, que já viu muitas versões de mim, errando, tentado e amadurecendo, mas que em todas permaneceu ao meu lado, que me deu a mão e me deu colo, e acreditou que eu poderia alcançar meus sonhos. Agradeço por ter você comigo em mais uma etapa vencida, nesta jornada em que talvez você tenha acreditado mais em mim que eu mesma. Agradeço por todo amor, dedicação e incentivo.

Aos meus sogros, Tia Nilza e Tio Nori, que me acolheram e cuidam de mim como filha. Que sempre torceram por mim e vibraram com as minhas conquistas

como se fossem deles. A vocês todo meu carinho e consideração, agradeço a Deus pela vida de vocês.

Ao meu amigo-irmão João Alexandre, meu respeito e carinho, pois me acompanhou em todos os anos dessa jornada. Viveu o bom e o ruim ao meu lado, me ouviu, me viu chorar, me abraçou e cuidou de mim. Torceu por mim e acreditou que eu poderia chegar onde cheguei e alcançar o que alcancei. Você é família e sou grata a Deus pelo nosso encontro. Por ter me agraciado com um amigo como você, que sempre esteve ao meu lado, segurando a minha mão e calçando as luvas por mim.

À minha companheira de casa e amiga, Barbara Freitas, que me salvou de mim mesma tantas vezes que perdi as contas. Você sempre me recebeu de braços abertos, sem julgamentos quando eu estava tentando entender quem sou e o queria ser. Viu todas as versões de mim convivendo diariamente comigo e mesmo assim permaneceu ao meu lado, me acolheu e me ofereceu sua amizade e seu amor. Agradeço por todo companheirismo e momentos que compartilhamos ao longo dos quatro anos que moramos juntas.

Às minhas amigas Julia e Bia, vocês são luz e abrigo para minha vida. Agradeço por todos os momentos compartilhados, por todas as risadas sinceras, por sempre estarem comigo e por acreditarem em mim. A vocês o meu amor e gratidão de coração.

A todos os meus colegas da faculdade e as meninas da minha carona. Foram muitos anos compartilhando momentos e colecionando memórias. Vocês fizeram com que esta etapa apesar de muito desafiadora fosse regada de bons momentos, de risadas, de aprendizados e conexões. Meu coração se enche de orgulho e gratidão por termos chegados juntos na reta final.

Ao pessoal da periodontia, Eli, Ruan, Otávio, Fiorin, Gabi, Le e Henrique. Me receberam de braços abertos, e além da amizade e companhia boa, sempre estiveram ao meu lado, me ensinaram, me ajudaram e me apoiaram. Sou grata a Deus por cada um de vocês, porque vejo sua bondade e amor nas pessoas e carreira que escolhi seguir. Em especial, ao Ruan que nunca largou da minha mão, estivemos sempre juntos em tudo, na carona, nas clínicas, nas cirurgias dos animais, no biotério, no micróto. Em você ganhei um irmão, alguém que está

comigo para o que der e vier, que me cuida, me ensina e me incentiva fazer mesmo sem ser perfeita. A vocês meu amor, estima e gratidão.

À Eli, por toda parceria, amizade, carinho, cuidado, incentivo, aprendizado, conhecimento compartilhado e amor. Agradeço por sempre estar ao meu lado, me ajudando quando eu precisei, me acalmado quando estava nervosa, e torcendo e vibrando com minhas conquistas. A sua amizade foi um presente de Deus em minha vida. Agradeço por ter aceitado compor a banca examinadora do meu trabalho, é uma imensa honra e um privilégio compartilhar mais uma etapa tão importante da minha trajetória com você. A você toda a minha admiração, o meu amor e o meu respeito, de coração.

À professora Karina, que me acolheu e acreditou em mim sem nunca pestanejar. A senhora sempre terá um lugar especial em meu coração, e sou muito grata a Deus, por tudo que me ensinou com seu exemplo e dedicação. A senhora me ensinou a encarar a vida e seus desafios de peito aberto, de que o presente é o momento que temos para fazer acontecer, porque hoje estamos do lado de cá, mas o amanhã ninguém sabe. Mesmo com tantas tarefas e responsabilidades, sempre encontrou tempo para me orientar e me ajudar, e nunca vi a senhora reclamando ou ingrata. Agradeço por participar de mais uma etapa da minha caminhada, aceitando ser minha banca examinadora. A senhora todo o meu respeito, admiração e carinho, agradeço por toda amizade e exemplo que me deu.

Ao professor Juliano, por ter aceitado ser meu orientador e por ter cativado meu coração à periodontia. Eu conheci o senhor no meu quarto ano, e estava sendo um ano particularmente difícil. Na sua primeira vez no laboratório, eu pedi ajuda ao senhor porque não estava conseguindo fazer a raspagem. O senhor sentou-se ao meu lado, pegou minha mão e me ensinou como precisava ser feito. Naquele momento eu me senti acolhida, vista e segura, e foi exatamente isso que percebi do senhor ao acompanhá-lo. O senhor cultiva nos seus orientados o princípio de ajudar, de ser paciente e de estender a mão. É gente que trabalha em grupo, que se ajuda a crescer, e no final chegamos, todos, mais longe. Sou muito grata por toda a sua dedicação aos seus alunos, e por ter sido contemplada por ela. Foi o senhor, nesse primeiro contato que me fez escolher e continuar escolhendo a periodontia. Agradeço por me ajudar a achar o meu lugar no mundo e por continuar me ajudando

no futuro que está por vir. Ao senhor toda minha gratidão, meu carinho, minha admiração e meu respeito.

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Agradeço por todas as oportunidades a mim ofertadas, aos funcionários da instituição, aos professores e aos meus pacientes. Foram longos sete anos que me moldaram, me amadureceram e permitiram que eu me desenvolvesse profissional e academicamente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2023/08759-8.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa de iniciação científica (processo: 10694).

Ao Programa UNESP de Bolsas de Iniciação Científica pela concessão de bolsa de pesquisa na modalidade PIBIC-RT (processo: 5862).

“Ajuda-nos a entender como a vida é
breve, para que vivamos com sabedoria”
(Salmos 90.12).

SANTOS, E. O. **O impacto da periodontite no desencadeamento e progressão de comorbidades inflamatórias sistêmicas.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2024.

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica decorrente da progressão da resposta imune-inflamatória iniciada pela relação disbiótica entre microbiota periodontal e resposta inflamatória do hospedeiro. O acúmulo de biofilme, supra e subgengival, e a susceptibilidade do hospedeiro predispõem o estabelecimento da periodontite, doença que compromete progressivamente a integridade dos tecidos de suporte do dente e está relacionada com várias comorbidades imuno-inflamatórias, como doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, artrite reumatoide, doenças intestinais inflamatórias (doença de Crohn e colite ulcerativa), Alzheimer, e câncer. A medicina periodontal busca fundamentar, mecanisticamente, que a associação entre a periodontite e essas comorbidades crônicas não se dá simplesmente como consequência de fatores de risco comuns. Ao contrário, é estabelecida através de mecanismos biológicos plausíveis. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica abordando os mecanismos sistêmicos e locais que ligam a periodontite com as doenças inflamatórias crônicas (e.g. disseminação de bactérias periodontais ou linfócitos locais ativados em tecidos extra-orais, aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias sistemicamente), que podem causar complicações inflamatórias ou funcionais (disfunção de células endoteliais, alterações na medula óssea, disbiose intestinal e supressão imune), que agravam, ou em alguns casos, até iniciam patologias inflamatórias crônicas.

Palavras-chave: periodontia; inflamação; doença crônica.

SANTOS, E. O. **The impact of periodontitis on the onset and progression of systemic inflammatory comorbidities**. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease resulting from the progression of the immune-inflammatory response triggered by the dysbiotic relationship between the periodontal microbiota and the host's inflammatory response. The accumulation of supra- and subgingival biofilm, along with host susceptibility, predisposes the development of periodontitis, a disease that progressively compromises the integrity of the tooth's supporting tissues and is associated with various immuno-inflammatory comorbidities, such as cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis), Alzheimer's, and cancer. Periodontal medicine seeks to mechanistically substantiate that the association between periodontitis and these chronic comorbidities is not simply a consequence of shared risk factors. Instead, it is established through plausible biological mechanisms. Thus, the objective of this work is to conduct a literature review addressing the systemic and local mechanisms that link periodontitis with chronic inflammatory diseases (e.g., the spread of periodontal bacteria or locally activated lymphocytes to extra-oral tissues, increased levels of systemic pro-inflammatory cytokines), which may cause inflammatory or functional complications (endothelial cell dysfunction, bone marrow alterations, intestinal dysbiosis, and immune suppression), exacerbating or, in some cases, even initiating chronic inflammatory pathologies.

Keywords: periodontic; inflammation; chronic disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ACPAs	Anticorpos Anti-proteína Citrulinada
AGE	Produtos Finais de Glicação Avançada
ALT	Alanina Aminotransaminase
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora Amiloide
Arg	Arginina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira Hematoencefálica
β A	Beta-amiloide
Cat β	Catepsina β
CDT	Toxina Distensora Citoletal
CEC	Carcinoma Espinocelular
CTL	Encurtamento Telomérico de Leucócitos
CU	Colite Ulcerativa
DAMP	Padrão Molecular Associado ao Dano
DA	Doença de Alzheimer
DC	Doença de Crohn
DCR	Doença Renal Crônica
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DII	Doença Intestinal Inflamatória
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doenças Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVA	Doença Vascular Aterosclerótica
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ERKs	Cinases Reguladas por Sinal Extracelular
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
FimA	Fímbria
GMPs	Progenitores Granulócitos-Macrófagos
HbA1c	Hemoglobina Glicosada

HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HSCs	Células-Tronco Hematopoiéticas
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina-1
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-17A	Interleucina-17 ^a
IL-18	Interleucina-18
IL-21	Interleucina-21
IM	Infarto do Miocárdio
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LIP	Periodontite Induzida por Ligadura
LPS	Lipopolissacarídeos
LtxA	Leucotoxina A
MMPs	Metaloproteinases de Matriz
MPPs	Progenitores Multipotentes
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
NO	Óxido Nítrico
OCPs	População Precursora de Osteoclastos
OMVs	Vesículas de Membrana Externa
PAR-2	Receptor Ativado por Protease do Tipo 2
PCR-as	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
PD-L1	Ligante de Morte Programada 1
PECAM1	Molécula 1 de Adesão de Plaquetas e Células Endoteliais
<i>Pg</i> -LPS	LPS de <i>P. gingivalis</i>
PGE2	Prostaglandina E2
PGNs	Peptidoglicanos
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>

PPAD	Proteína- Arginina Deiminase
PTX3	Pentraxinas 3
RAGE	Receptor Pró-Inflamatório para Produtos Finais de Glicação Avançada
RANKL	Ativador do Receptor do Ligante NF- κ B
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
TGF- β	Fator de Transformação do Crescimento Beta
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
Th17	T helper 17
TLR-2	Receptor Toll-Like do Tipo 2
TLR-4	Receptor Toll-Like do Tipo 4
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VCAM-1	Molécula de Adesão de Células Vasculares-1
VE-caderina	Caderina Endotelial Vascular
ZO-1	Proteínas Epiteliais 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	PERIODONTITE E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	16
2.2	ALTERAÇÕES IMUNOMETABÓLICAS	16
2.3	ALTERAÇÕES NA MEDULA ÓSSEA.....	17
2.4	EFEITOS DIRETOS DE BACTÉRIAS PERIODONTAIS	19
2.5	DOENÇAS CARDIOVASCULARES ATÉROSCLERÓTICAS.....	20
2.6	DIABETES MELLITUS.....	22
2.7	DESFECHOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ	24
2.8	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	25
2.9	DOENÇA DE ALZHEIMER	27
2.10	ARTRITE REUMATOIDE.....	29
2.11	DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	30
2.12	DOENÇA RENAL CRÔNICA	32
2.13	CÂNCER.....	34
2.14	EVIDÊNCIAS DE INTERVENÇÃO	36
3	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

“Medicina periodontal” é um termo utilizado para representar a interação entre a saúde (ou doença) do periodonto e a condição sistêmica do hospedeiro. As primeiras inferências de que a boca poderia ser um foco de infecção com capacidade de disseminar microrganismos para outros sítios distantes do hospedeiro sugeriram há mais de 100 anos (Billings, 1912). No entanto, o real desenvolvimento de metodologias capazes de viabilizar o entendimento do impacto da periodontite na saúde sistêmica iniciou-se a partir dos últimos 50 anos (Beck *et al.*, 2019). À medida que ficou evidente que a maior parte da destruição tecidual que definia as doenças periodontais poderia ser explicada por respostas inflamatórias e imunes (Genco; Sanz, 2020), a compreensão de suas interações com o hospedeiro ganhou enfoque (Genco; Sanz, 2020). Em consequência, o conhecimento proporcionou a expansão no número de possíveis comorbidades que a periodontite não tratada poderia ser um fator desencadeante ou agravante.

A medicina periodontal estabelece uma relação bidirecional entre as doenças periodontais e a saúde geral (Williams; Offenbacher, 2000). Dentre as comorbidades a que a periodontite pode estar associada, tanto na progressão e/ou desencadeamento, pode-se listar: doenças cardiovasculares, cânceres, doenças respiratórias crônicas, diabetes mellitus (DM) tipo 2, obesidade, doença de Crohn (DC), colite ulcerativa (CU), doença de Alzheimer (DA), doenças autoimunes (e.g. lúpus e artrite reumatóide) e também com desfechos adversos na gravidez (i.e. partos prematuros e baixo peso ao nascer) (Beck *et al.*, 2019; Genco; Sanz 2020; Hajishengallis; Chavakis 2021). Uma revisão sistemática de ensaios clínicos sobre medicina periodontal realizada em 2016 (Monsarrat *et al.*, 2016) indicou 57 condições diferentes que estão potencialmente relacionadas com a doença periodontal.

Levando em consideração, que o processo imune inflamatório atua como um mecanismo de integração sistêmico, esta revisão descreve as evidências emergentes e atualiza o estado atual do conhecimento sobre as associações entre a periodontite, e várias doenças sistêmicas. Inicialmente serão abordadas as vias pelas quais a periodontite pode se relacionar com comorbidades sistêmicas e,

posteriormente, algumas comorbidades serão discutidas no âmbito do conhecimento atual.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Periodontite e Inflamação Sistêmica

A inflamação sistêmica de baixo grau resultante da periodontite não tratada podem ser um fator unificante entre a condição do periodonto e a saúde geral. Os mediadores inflamatórios locais produzidos em resposta à doença periodontal, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a prostaglandina E2 (PGE2), podem, através do epitélio ulcerado das bolsas periodontais, atingir a circulação sistêmica (Loos *et al.*, 2000). De fato, o sangue periférico de pacientes com periodontite grave apresenta níveis elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), fibrinogênio (Loos *et al.*, 2000), interleucina-1 (IL-1) e IL-6 (Schenkein *et al.*, 2020) e número aumentado de neutrófilos (Bokhari *et al.*, 2012; D'Aiuto; Orlandi; Gunsolly, 2013; Genco; Van Dyke, 2010; Schenkein *et al.*, 2020), quando comparados com controles sem periodontite.

A indução de bacteremias transitórias após a manipulação mecânica dos tecidos periodontais (i.e., extrações dentárias ou raspagem e alisamento radicular), e/ou durante a mastigação e higiene oral, têm sido os principais eventos com plausibilidade biológica para explicar o papel da infecção/inflamação periodontal como indutor de inflamação sistêmica. O epitélio ulcerado das bolsas periodontais facilita a proximidade do biofilme subgengival com o tecido conjuntivo subjacente (Beck *et al.*, 2019). A este respeito, o epitélio ulcerado das bolsas periodontais cobre uma área de superfície de 8 a 20 cm² e pode permitir que bactérias e seus produtos (por exemplo, lipopolissacarídeos (LPS) ou proteases) alcancem a circulação, causando bacteremias, que estão documentadas em pacientes com periodontite (Schenkein *et al.*, 2020), e podem induzir uma resposta inflamatória sistêmica.

2.2 Alterações Imunometabólicas

A inflamação crônica de baixo grau causada pela periodontite contribui para distúrbios metabólicos inflamatórios (e.g. obesidade, síndrome metabólica, DM tipo 2) (Norata *et al.*, 2015). A este respeito, a periodontite está associada a níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Orlandi; Graziani; D'Aiuto, 2020).

Modelos animais combinando dieta rica em gordura e periodontite induzida por ligadura (LIP), demonstraram alterações metabólicas mais intensas. Entre elas, maior disfunção endotelial (Brito *et al.*, 2013), formação de placas ateromatosas aórticas intensificadas (Hasturk *et al.*, 2015) e intolerância a glicose e resistência à insulina aumentadas. Em animais com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a administração intravenosa de *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), promoveu esteatose e ativação de células estreladas hepáticas, causando fibrose mais grave, e aumento das concentrações séricas de alanina aminotransaminase (ALT) e triglicerídeos hepáticos (Nagasaki *et al.*, 2020; Nakahara *et al.*, 2018; Vasconcelos *et al.*, 2017; Yoneda *et al.*, 2012).

Embora a inflamação sistêmica induzida pela periodontite possa explicar a maioria das alterações metabólicas acima discutidas, a ação direta pela translocação e colonização do fígado por bactérias periodontais não pode ser excluída. A este respeito, camundongos submetidos à LIP, apresentaram bactérias orais viáveis no fígado e no baço (Tsukasaki *et al.*, 2018). Além disso, a maioria das espécies bacterianas da microbiota intestinal associada à cirrose hepática são de origem oral (Qin *et al.*, 2014). Esses importantes achados clínicos sugerem a translocação bacteriana da boca para o intestino, possivelmente facilitada pela secreção defeituosa de ácido gástrico e sais biliares em pacientes com cirrose (Acharya; Sahingur; Bajaj, 2017; Qin *et al.*, 2014).

2.3 Alterações na Medula Óssea

Um campo emergente de pesquisa está se concentrando na possibilidade de que a inflamação periodontal possa induzir adaptação epigenética de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) e “treinar” a imunidade inata na medula óssea, resultando em uma capacidade de resposta exacerbada (Fine *et al.*, 2021). A “mielopoiese treinada” refere-se a progenitores hematopoiéticos que sofrem religações mal adaptativas na medula óssea em resposta a inflamação sistêmica associada à periodontite. A interleucina 1-beta (IL-1 β) desempenha um papel significativo na indução de imunidade treinada em humanos e camundongos, agindo na medula óssea, provavelmente por meio de alterações no metabolismo das HSCs (metabólicos, transcricionais e epigenéticos). Assim, as HSCs adaptadas à

inflamação proliferam e, preferencialmente, sofrem diferenciação com tendência mieloide, levando à expansão de progenitores multipotentes (MPPs) com potencial mieloide e progenitores de granulócitos-macrófagos (GMPs), que é um marcador das HSPCs na imunidade treinada (Chavakis; Mitroulis; Hajishengallis, 2019; Mitroulis *et al.*, 2018; Pietras *et al.*, 2016). Essas células mieloides maduras apresentam maior capacidade de resposta inflamatória, afetando potencialmente múltiplas comorbidades (Hajishengallis; Chavakis, 2021). Estudos recentes demonstraram que desafios microbianos ou inflamatórios pregressos (por exemplo os desencadeados por moléculas de padrão molecular associado ao dano (DAMP)) também são capazes de expressar uma forma de memória nas células imunes inatas (Hajishengallis; Chavakis, 2021). Desta forma, ao serem recrutadas uma segunda vez para qualquer local de inflamação, responderão de forma mais reativa, exacerbando potencialmente a comorbidade existente (Hajishengallis; Chavakis, 2021).

Contudo, a possível influência da periodontite sobre a atividade do tecido hematopoiético e a imunidade treinada na medula óssea não foi diretamente abordada em um cenário experimental. Por outro lado, certos achados clínicos podem ser consistentes com esta noção (Ling *et al.* 2015). Neutrófilos ou monócitos periféricos de pacientes com periodontite respondem de maneira mais agressiva quando ativados por LPS ou bactérias propriamente ditas. Essas células apresentam maior expressão de genes estimulados por interferons, o que se correlaciona com o aumento das concentrações plasmáticas de IFN α em relação a indivíduos saudáveis (Ling; Chapple; Matthews, 2015; Radvar *et al.*, 2008, Wright *et al.*, 2008). Esta hiperreatividade permaneceu por pelo menos 2 meses, mesmo após a terapia periodontal bem sucedida (o intervalo de tempo para revisão pós-tratamento) (Radvar *et al.*, 2008, Wright *et al.*, 2008). Esses achados são consistentes com o conceito de que uma doença inflamatória pode afetar outra doença, quantitativamente através do aprimoramento da mielopoiese na medula óssea, ou qualitativamente pela geração de células mieloides com potencial inflamatório aumentado. Independentemente da sequência temporal em que a periodontite ou outra condição afetam a medula óssea, a mielopoiese treinada resultante desta cascata de eventos pode ter um impacto negativo em ambas as condições (Hajishengallis; Chavakis, 2021; Kaufmann *et al.*, 2018; Mitroulis *et al.*, 2018).

2.4 Efeitos Diretos de Bactérias Periodontais

Os efeitos diretos das bactérias periodontais são aqueles provocados localmente pelos seus fatores de virulência (e.g. proteases e LPS), resultados da translocação bacteriana nos tecidos extra-orais. Ainda que exista pouca evidência da presença microbiana em estados viáveis, DNA genômico de bactérias periodontais foram encontrados em tecidos corpóreos distintos aos periodontais (Kozarov *et al.*, 2005). Os meios especulados pelos quais bactérias orais atingem sítios distantes são: bacteremias, aspiração oro-faríngea, e translocação oro-digestiva (Hajishengallis; Chavakis, 2021). A translocação de subtipos específicos de algumas espécies por células fagocitárias do próprio hospedeiro para sítios distantes foi especulada por Han e Wang (2013), sendo denominada de hipótese do “microbioma bucal móvel”.

Em relação às bacteremias, embora a presença de bactérias periodontais no sangue seja transitória, seus efeitos (e. g. liberação de proteases tóxicas, ou a indução de inflamação) podem ser perpetuados pela cronicidade da periodontite (Hajishengallis; Chavakis 2021). Nesse aspecto, deve-se ressaltar que aproximadamente metade das espécies de bactérias transmitidas pelo sangue, capazes de colonizar tecidos e órgãos extra-orais, são de origem bucal (Emery *et al.*, 2020).

A disseminação pela orofaringe consiste na aspiração de bactérias, sendo a causa majoritária de pneumonia em pacientes imunocomprometidos ou idosos. Além do mais, tem sido sugerido que tanto o biofilme dental quanto a mucosa oral podem atuar como reservatório de patógenos respiratórios, resultando em infecções respiratórias ou exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (Hajishengallis; Lamont; Koo, 2023; Mammen; Scannapieco; Sethi, 2020; Peter *et al.*, 2013).

A disseminação oro-digestiva acontece quando bactérias periodontais são deglutidas e colonizam o intestino. Uma vez ectopicamente colonizando sítios intestinais, ocasionam disbiose na microbiota local e induzem inflamação sistêmica mediada pelo intestino (Arimatsu *et al.*, 2014; Atarashi *et al.*, 2017; Kitamoto *et al.*, 2020). Estudos clínicos demonstram que microrganismos orais estão enriquecidos na microbiota intestinal de pacientes com doença intestinal inflamatória (DII) e

câncer de cólon (Gevers *et al.*, 2014; Qin *et al.*, 2014; Schirmer *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019). Os mecanismos e fatores de virulência pelos quais os patógenos periodontais podem desencadear/facilitar comorbidades sistêmicas *in situ* serão discutidos conforme as condições forem descritas.

2.5 Doenças Cardiovasculares Ateroscleróticas

Evidências clínicas epidemiológicas comprovam que a incidência de doença cardiovascular aterosclerótica é maior em indivíduos com periodontite em comparação com indivíduos sem periodontite (Genco; Sanz, 2020). Outros marcadores substitutos, tais como disfunções endoteliais (Orlandi *et al.*, 2014), espessura média-intimal (medidor subclínico de aterosclerose) (Beck *et al.*, 2001) e hipertensão arterial (Munoz Aguilera *et al.*, 2020) já foram associados epidemiologicamente à doença periodontal. A última etapa da determinação de correlação nesse tipo de estudo é o efeito do tratamento de uma condição sobre o estado da outra. Evidências adicionais provenientes de ensaios intervencionistas (em que o tratamento periodontal foi realizado) enfatizam que o controle da inflamação sistêmica pode prevenir eventos como infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC), especialmente nos pacientes com alto risco inflamatório residual (Beck *et al.*, 2001; Ridker, 2003). Portanto, a periodontite e sua resposta inflamatória sistêmica podem representar um fator de risco doença vascular aterosclerótica (DVA).

Diversos estudos demonstraram que bactérias do biofilme subgengival podem invadir e colonizar células endoteliais e placas ateromatosas (Genco; Sanz, 2020; Schenkein *et al.*, 2020). A presença e viabilidade de *P. gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) foram demonstradas em estudos em humanos (Kozarov *et al.*, 2005) e, potencialmente, suportando evidências em animais que demonstram que a infecção por *P. gingivalis* resultou em aterosclerose acelerada (Lalla *et al.*, 2003). A capacidade da *P. gingivalis* de invadir e sobreviver dentro de células dendríticas e fagocitárias do tecido periodontal ou sangue periférico acontece por meio de uma adesina fimbrial (El-Awady *et al.*, 2022). Esse mecanismo de adesão e invasão, mediado pela fímbria (FimA) bacteriana,

pode ser o responsável por acelerar a aterosclerose, como demonstrado por Gibson *et al.* (2004).

Indiretamente, o aumento dos níveis séricos de mediadores pró-inflamatórios, de metaloproteinases de matriz (MMPs), óxido nítrico (NO) elevado, alterações nos perfis lipídicos, nos marcadores trombóticos e hemostáticos, a inflamação periodontal pode influenciar a inflamação sistêmica e impactar em DVA (Genco; Sanz 2020; Schenkein *et al.*, 2020). Estudos em animais demonstraram que, ao inocular patobiontes associados à periodontite (e.g. *P. gingivalis*), seja via gavagem oral (Gibson *et al.*, 2004), administração intravenosa (Brodala *et al.*, 2005) ou LIP (Jain *et al.*, 2003), a indução da aterogênese ocorre por duas vias principais: 1) pela liberação de mediadores inflamatórios originários do periodonto para a corrente sanguínea, e 2) por mediadores inflamatórios induzidos sistemicamente associados à ativação plaquetária ou dislipidêmica. Adicionalmente, uma série de anticorpos ou antígenos bacterianos mostraram-se hiperexpressos em pacientes com periodontite (Wang *et al.*, 2008). Essas moléculas podem atuar por meio de mecanismos de “mimetismo molecular”, promovendo e/ou influenciando respostas inflamatórias sistêmicas ou locais (Schenkein; Loos, 2013).

Por fim, a disfunção endotelial, é, também, potencialmente uma conexão entre a DVA e a periodontite (Farrugia *et al.*, 2021; Gimbrome Júnior; García-Cardena, 2016). A presença de bactérias periodontais na corrente sanguínea, ou nas células endoteliais, induzem uma resposta inflamatória associada ao desequilíbrio na secreção dos mediadores responsáveis pelo tônus vascular, agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise (Carvalho; Colaço; Fortes, 2006), que precede a formação da arteriosclerose (Farrugia *et al.*, 2021). Células endoteliais humanas infectadas por *P. gingivalis* exibem diminuição da expressão da molécula 1 de adesão de plaquetas e células endoteliais (PECAM1) e caderina endotelial vascular (VE-caderina) na superfície celular, junções célula-célula interrompidas e permeabilidade celular endotelial elevada. Essas alterações, são revertidas por um inibidor específico de gingipains, indicando assim, que gingipains são importantes fatores de virulência de *P. gingivalis* em sítios extra-orais (Farrugia *et al.*, 2021). Desta forma, o comprometimento da integridade da junção endotelial e os danos vasculares acionam a agregação plaquetária, adesão leucocitária e

liberação de citocinas pró-inflamatórias, promovendo aterosclerogênese (Gimbrome Júnior; García-Cardena; 2016).

2.6 Diabetes Mellitus

Uma revisão sistemática de 32 estudos transversais, oito estudos de casos-controles e três estudos de coorte concluiu que o diagnóstico de periodontite foi associado consistentemente a chances 50% mais elevadas de síndrome metabólica, incluindo intolerância à glicose, resistência à insulina e hiperglicemia (Gobin *et al.*, 2020). Da mesma forma, as evidências publicadas até o presente momento apoiam a noção de que a periodontite e sua progressão poderiam aumentar as chances de um diagnóstico mais tardio de diabetes tipo 2, em uma medida que varia de 30 a 70% (D'Aiuto *et al.*, 2021). Evidências pré-clínicas, enfatizaram como a periodontite experimental em modelos animais é acompanhada por uma resposta específica contra o LPS de *P. gingivalis* (Pg-LPS). Essa adaptação do sistema imune impacta negativamente no metabolismo da glicose, ocasionando, resistência à insulina e a intolerância à glicose (Blasco-Baque *et al.*, 2017). Outra revisão, investigando os efeitos da doença periodontal no controle glicêmico em indivíduos diabéticos mostraram claramente uma piora do controle glicêmico ao longo do tempo em indivíduos com periodontite (Genco; Sanz, 2020).

Apoiando essa associação, e configurando uma relação bidirecional entre as duas comorbidades está também, a noção de que estados hiperglicêmicos induzem diretamente um estado hiper inflamatório nos tecidos periodontais. A formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) no periodonto influencia o funcionamento das células do ligamento periodontal e afeta o metabolismo ósseo alveolar (Genco; Sanz, 2020). A expressão de citocinas pró-inflamatórias aumentadas alteram a relação entre o ativador do receptor do ligante NF- κ B (RANKL)/osteoprotegerina que promove a formação e a função dos osteoclastos (Polak *et al.*, 2020). A ativação aumentada do receptor pró-inflamatório para produtos finais de glicação avançada (RAGE), além de estar envolvida em respostas imunológicas mais reativas em pacientes diabéticos, também está envolvida em vários distúrbios metabólicos, incluindo inflamação vascular (Chavakis *et al.*, 2003) e

aterosclerose (Ruiz; Ramasamy; Schmidt 2020), complicações identificadas em pacientes diabéticos e periodontais.

A inflamação periodontal é um propulsor conhecido para o surgimento e evolução de complicações em pacientes com diabetes (Hotamisligil; Shargill; Spiegelman, 1993). As infecções periodontais elevam os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e mediadores pró-trombóticos, os quais, por sua vez, podem resultar em resistência à insulina, possivelmente impactando adversamente o controle metabólico e, a longo prazo, iniciando ou contribuindo para o desenvolvimento de complicações diabéticas (e.g. proteinúria, derrame, infarto do miocárdio) (Genco; Graziani; Hasturk, 2020). O risco aumentado de complicações diabéticas observado em pacientes com periodontite, também já foi associado ao encurtamento telomérico de leucócitos (CTL) e a endotoxemia (Masi *et al.*, 2011). Um levantamento transversal, de 630 pacientes com diabetes tipo 1 e 2, concluiu que a inflamação periodontal está associada ao encurtamento do CTL, e a níveis séricos mais altos de endotoxinas bacterianas e inflamação sistêmica (Masi *et al.*, 2014). O comprimento dos telômeros das células sanguíneas é considerado o relógio molecular das células (Kordinas; Ioannidis; Chatzipanagiotou, 2016), e seu encurtamento pode indicar uma disfunção do sistema imunológico. Provavelmente, ocasionada pelos níveis altos de inflamação sistêmica e do estresse oxidativo, referentes a carga bacteriana da periodontite (Masi *et al.*, 2014). O encurtamento do CTL, também explicaria o aumento do risco de complicações (mortalidade cardiorrenal) observado em pessoas com periodontite (Masi *et al.*, 2014).

Também, ainda que por um olhar mecanicista as evidências indiquem uma forte relação inflamatória entre periodontite e o descontrole glicêmico, estudos em camundongos evidenciaram a translocação de *P. gingivalis* para o núcleo e regiões perinucleares de células β , mas não de células α (Ilievski *et al.*, 2020). A translocação de esse patógeno culmina em alterações complexas na morfologia das ilhotas pancreáticas (Ilievski *et al.*, 2017) e induz um perfil pré-diabético caracterizado por disfunção de células β e apoptose (Liu; Zhang, 2016), indicando que a periodontite pode não ser um fator de risco restrito ao DM tipo II, mas também ao DM tipo I.

2.7 Desfechos Adversos da Gravidez

Pelo menos 6 revisões sistemáticas com meta-análise encontraram uma associação positiva entre doença periodontal e desfechos adversos da gravidez (baixo peso ao nascer, parto pré-maturo e pré-eclâmpsia) (Beck *et al.*, 2019; Boggess *et al.*, 2003; Offenbacher *et al.*, 2006; Vivares-Builes *et al.*, 2018). Pelo menos 2 caminhos principais são reportados pelo consenso publicado no Workshop da Federação Europeia de Periodontia/Academia Americana de Periodontia sobre periodontite e desfechos adversos da gravidez: a via direta e indireta (Sanz; Kornman, 2013).

A bacteremia crônica de baixo nível tem sido sugerida como um mecanismo direto para explicar as associações entre os resultados adversos da gravidez e a periodontite (Sanz; Kornman, 2013). Microrganismos orais (ou seus produtos) têm a capacidade de invadir a unidade feto-placentária por via hematogênica. A infecção intrauterina por bactérias orais desencadeia uma reação inflamatória direta na unidade placentária-fetal, evidenciada pela infiltração abundante de neutrófilos na placenta no líquido amniótico de mães com periodontite (Han *et al.*, 2006; Vander Haar *et al.*, 2018). Diretamente, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) foi detectado em uma ampla variedade de compartimentos placentários e fetais associados a resultados adversos da gravidez, incluindo líquido amniótico, membrana fetal, sangue do cordão umbilical e aspirados gástricos neonatais, seja como único agente infeccioso ou em infecções mistas (Bohrer *et al.*, 2012; Gonzales-Marin; Spratt; Allaker, 2013; Gonzales-Marin *et al.*, 2011), associado a 10%-30% de nascimentos prematuros (Han *et al.*, 2010; Hill, 1998). Em modelos animais, a colonização de *F. nucleatum* na placenta foi mediada pela sua adesina, FadA (Han *et al.*, 2005). Tem sido postulado que FadA desempenha um papel essencial na disseminação sistêmica desta bactéria, ligando-se à VE-caderina. Por meio desta ligação, acontece o afrouxamento da junção que permite que as bactérias penetrem através do endotélio (Fardini *et al.*, 2011).

Sendo a inflamação um marcador do início do trabalho de parto, existe a hipótese de que as cascatas fisiológicas que iniciam o parto também possam ser ativadas por mediadores inflamatórios produzidos localmente nos tecidos periodontais e disseminados para a corrente sanguínea (Stadelmann *et al.*, 2013)

para a unidade feto-placentária. Ao atingirem o fígado, podem também desencadear um estado inflamatório sistêmico através da liberação de proteínas de fase aguda, como PCR-as, afetando assim a unidade feto-placentária (Genco; Sanz, 2020). Dulay *et al.* (2015) demonstrou que mulheres com infecção intra-amniótica subclínica apresentam sinais de invasão microbiana da cavidade amniótica e níveis de IL-6 e PCR-as no sangue aumentados significativamente (Myntti *et al.*, 2017). Esse aumento de mediadores pró-inflamatórios induzem a produção de prostaglandinas no miométrio e, conseqüente, contração uterina, sendo possivelmente um mecanismo associado à indução de partos prematuros em mães com peridondite (Sakowicz, 2018; Vrachnis *et al.*, 2012).

2.8 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Embora a associação entre a periodontite e a doença pulmonar obstrutiva crônica seja biologicamente plausível, a natureza dessa relação permanece pouco clara e ainda requer validação adicional (Peter *et al.*, 2013). Estudos já demonstraram que os índices periodontais de pacientes com DPOC são mais desfavoráveis, e revelam uma tendência para o aumento na gravidade da obstrução pulmonar (Mammen; Scannapieco; Sethi, 2020; Peter *et al.*, 2013; Takeuchi *et al.*, 2019). Pacientes com DPOC apresentam perda óssea alveolar mais severa, maior profundidade de sondagem em bolsas periodontais e maior perda de inserção clínica quando comparados com indivíduos sem a doença (Peter *et al.*, 2013; Takeuchi *et al.*, 2019). A perda óssea alveolar também se apresenta como um fator de risco para o desenvolvimento da DPOC, conforme comprovado por um estudo de coorte que acompanhou 1118 pacientes com periodontite e sem histórico de doença pulmonar, durante 25 anos. O comprometimento da função respiratória foi analisado utilizando o volume expiratório forçado, e conclui-se que o risco para desenvolvimento de DPOC, aumentava 1,8 vezes em pacientes periodontais (Hayes *et al.*, 1998). Além do mais, bactérias periodontais como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) e *Treponema denticola* (*T. denticola*) já foram isoladas de amostras brônquicas de pacientes com DPOC (Bernasconi *et al.*, 2015). Esses patógenos podem aumentar o risco de infecções graves do trato respiratório

inferior em indivíduos susceptíveis, incluindo pneumonia ou exacerbação e progressão da DPOC (Peter *et al.*, 2013).

Diretamente, a relação da doença periodontal com a DPOC pode ser explicada pela hipótese do ciclo vicioso (Mammen; Scannapieco; Sethi, 2020; Peter *et al.*, 2013). O ciclo vicioso ocorre em decorrência de alterações na imunidade inata induzidas pelo tabagismo que permitem que patógenos respiratórios e bactérias comensais da microbiota oral, quando aspirados, colonizem as vias respiratórias (Mammen; Sethi, 2016, 2017). O biofilme dental pode constituir um reservatório para patógenos respiratórios que podem, através da saliva e juntamente com bactérias orais e seus produtos (e.g. enzimas hidrolíticas), atingir as vias respiratórias inferiores e desencadear infecções pulmonares (Peter *et al.*, 2013). Uma vez nos pulmões, essas bactérias exacerbam o quadro de disbiose pré-existente em infecções respiratórias (Mammen; Scannapieco; Sethi, 2020; Peter *et al.*, 2013). Essa colonização induz a liberação de citocinas inflamatórias pelo epitélio da mucosa pulmonar. Essas citocinas promovem o recrutamento e a infiltração de neutrófilos que secretam enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio (ERO), intensificando o dano epitelial das vias aéreas, observados na DPOC (Scannapieco, 1999). Desta forma, na tentativa de eliminar a infecção, células epiteliais e imunes desencadeiam uma sinalização aberrante, conduzindo a um quadro inflamatório crônico. Este quadro inflamatório perpetua a colonização e proliferação bacteriana, mesmo após a remoção de agentes agressores (e.g. tabaco). Alternativamente, o inverso também pode acontecer. Mediadores inflamatórios provenientes do sítio com periodontite atingem o pulmão e estimulam as células epiteliais respiratórias a liberarem citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez recrutam neutrófilos. Com a secreção de enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio, o epitélio respiratório fica mais susceptível à colonização por bactérias (Peter *et al.*, 2013). Como consequência, ocorrem os danos pulmonares graduais e a perda da função respiratória característicos de pacientes com DPOC (Tager; Speizer, 1975).

2.9 Doença de Alzheimer

Uma revisão sistemática, destacou, a associação cada vez mais evidente, encontrada entre periodontite e doença de Alzheimer (DA) (Dioguardi *et al.*, 2020). Marcadores periodontais clínicos (e.g. perda de inserção; profundidade de sondagem da bolsa periodontal) e bacterianos (e.g. imunoglobulina G (IgG)) foram associados à incidência e mortalidade da DA (Beydoun *et al.*, 2020). Ide *et al.* (2016) em um estudo prospectivo observacional de pacientes com DA com e sem periodontite, relataram um declínio notável na cognição durante um período de 6 meses nos pacientes com periodontite. A periodontite poderia contribuir para DA através de diferentes mecanismos desencadeados pela *P. gingivalis*. A presença desta bactéria periodontal está associada às três características histopatológicas principais da DA: placas de beta-amiloide (β A), emaranhados neurofibrilares compostos por filamentos de Tau hiperfosforilados e neuroinflamação mediada pela microglia (Wu *et al.*, 2017). De fato, o DNA da *P. gingivalis*, bem como Pg-LPS e suas gingipains já foram detectados em amostras de autópsias cerebrais de pacientes com DA e no líquido cefalorraquidiano de indivíduos vivos com diagnóstico provável de DA (Dominy *et al.*, 2019). A infiltração desta bactéria pode estar facilitada em pacientes com periodontite pois a barreira hematoencefálica (BHE) pode ter sua permeabilidade comprometida com o aumento dos níveis séricos de IL-6 em decorrência da doença periodontal e na presença de *P. gingivalis* (Furutama *et al.*, 2020; Nonaka *et al.*, 2022).

O gene da apolipoproteína E (APOE) é o fator de risco genético mais forte para a DA de início tardio. A APOE está envolvida no metabolismo, na agregação e na deposição da β A, culminando com a formação de placas de β A (Long; Holtzman, 2019). A fragmentação da APOE pode ter efeitos neurotóxicos (Muñoz; Garner; Ooi, 2019). Importaneamente, gingipans podem clivar a APOE em resíduos de arginina (Arg) (Lönn *et al.*, 2018), o que sugere um possível mecanismo através do qual *P. gingivalis* pode contribuir para DA. A ativação aberrante do sistema complemento, também está associada à patogênese da DA (Hajishengallis *et al.*, 2017), é facilitada na ausência de APOE (ou na presença de APOE defeituosa). A APOE liga-se ao C1q ativado, que é o iniciador da cascata clássica do complemento, formando os complexos C1q-APOE (que são detectados nas placas de β A), responsáveis pela regulação negativa da atividade do complemento (Yin *et al.*, 2019). A carga proteica

de Tau e a carga de ubiquitina, são, também, marcadores da patologia da DA. *In vitro*, as gingipains podem clivar a Tau (Dominy *et al.*, 2019), atividade que pode contribuir para a fosforilação aberrante da proteína e para a acumulação de formas insolúveis de tau na DA (Kovacech; Novak, 2010).

A neuroinflamação mediada pela micróglia contribui significativamente para progressão e gravidade da DA (Narengaowa *et al.*, 2021). Como exposto anteriormente, *P. gingivalis* pode atravessar a BHE iniciando, assim, uma resposta imunoinflamatória no cérebro (Nonaka; Nakanishi, 2020). Modelos animais e *in vitro*, descreveram pelo menos dois mecanismos que poderiam contribuir para ativação e migração da micróglia para os locais de infecção (i.e. colonizados, por *P. gingivalis*), ambos mediados pelas gingipains. O primeiro seria através da ativação dos inflamassomas em neurônios. Uma vez no meio intracelular, as gingipains podem ativar o receptor NLRP1, resultando na piroptose de neurônios infectados e ativação da caspase-1 que induz a liberação de IL-1 β e IL-18 (Dominy *et al.*, 2019). O outro mecanismo, envolve a ativação de cascatas de sinalização extra e intra celulares através do processamento proteolítico do receptor ativado por protease do tipo 2 (PAR-2) (Liu *et al.*, 2017; Nonaka; Nakanishi, 2020). A clivagem de PAR-2 pelas gingipains deixa exposta a extremidade N-terminal desse receptor permitindo que possa ser ativado. Essa ativação desencadeia vias de sinalização envolvendo cinases reguladas por sinal extracelular (ERKs) (Liu *et al.*, 2017; Nonaka; Nakanishi, 2020) que promovem a reorganização do citoesqueleto de actina, extensão polarizada de pseudópodes e quimiotaxia (Ge *et al.*, 2003; Ricks; Trejo, 2009; Stalheim *et al.*, 2005) da micróglia para o local da infecção. Assim, por diferentes mecanismos a ativação da micróglia e consequente neuroinflamação podem piorar a perda de neurônios no hipocampo e perda de memória na DA (Nonaka; Nakanishi, 2020).

A ativação da micróglia também está envolvida na formação de placas β A. O *Pg*-LPS foi capaz de aumentar a acumulação intracelular de β A em neurônios de camundongos, dependente da ativação da catepsina B (CatB) (Wu *et al.*, 2017). Este estudo demonstrou que a exposição sistêmica crônica ao *Pg*LPS induziu neuroinflamação associada à déficits de memória apenas em animais de meia idade (Wu *et al.*, 2017). A CatB está envolvida no processamento da proteína precursora amiloide (APP) para a formação de β A (Hook *et al.*, 2008, 2009). A produção β A é

importante para o início e progressão da DA, uma vez que o aumento da expressão e a ativação de CatB em lisossomos e endossomos de neurônios são os primeiros sinais neuropatológicos da DA antes do início da demência (Pasternak *et al.*, 2004). Esse acúmulo precede a deposição extracelular de β A e a formação de placas na DA (D'Andrea *et al.*, 2001; Gouras *et al.*, 2000; Gyure *et al.*, 2001; Pasternak *et al.*, 2004). Esta protease presente na micróglia ativada atua, provavelmente, promovendo o processamento e a secreção de IL-1 β por estas células, induzindo assim a neuroinflamação (Halle *et al.*, 2008; Sun *et al.*, 2012; Terada *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2013).

Apesar de todos os mecanismos discutidos envolverem a *P. gingivalis*, é importante enfatizar que esta bactéria pode não ser um mecanismo obrigatório para a ligação entre a periodontite e a doença de Alzheimer. Os mesmos resultados, ou seja, aumento dos níveis de β A insolúvel e neuroinflamação foram obtidos num modelo animal de DA na ausência da *P. gingivalis*, sendo atenuados pelo tratamento com anti-inflamatório (Kantarci *et al.*, 2018, 2020). Por isso, embora o envolvimento direto de bactérias orais não possa ser negligenciado, estes resultados levantam a possibilidade de que a periodontite também possa contribuir para a DA por meio da inflamação sistêmica.

2.10 Artrite Reumatoide

Relações causais entre periodontite e artrite reumatoide têm sido revisadas à medida que novas evidências surgem (Potempa; Mydel; Koziel, 2017). Embora a inflamação sistêmica associada à periodontite provavelmente contribua para esta associação, dois patógenos periodontais (*P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*) podem contribuir independentemente para a correlação entre periodontite e artrite reumatóide, através da citrulinação de proteínas séricas. As proteínas citrulinadas são encontradas em maior abundância no periodonto inflamado, e são os principais autoantígenos da artrite reumatoide (Potempa; Mydel; Koziel, 2017; Wegner *et al.*, 2010). Os anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPAs) são detectáveis na circulação antes do início dos sintomas da artrite reumatoide e se correlacionam com a gravidade da doença (König *et al.*, 2016; Potempa; Mydel; Koziel, 2017).

Estes mesmos patógenos, através de mecanismos distintos, podem promover a geração de ACPAs (König *et al.*, 2016). A ação citrulinizadora da *P. gingivalis* é facilitada pelas gingipains específicas para arginina. A clivagem do fibrinogênio e da α -enolase por essas enzimas expõem os resíduos C-terminais de arginina, que podem ser citrulinados por outra enzima bacteriana, a proteína-arginina deiminase (PPAD) (Gully *et al.* 2014; Maresz *et al.* 2013; Wegner *et al.*, 2010). Em relação ao *A. Actinomycetemcomitans*, foi demonstrada sua capacidade de induzir indiretamente a hipercitrulinização das proteínas do hospedeiro através da leucotoxina A (LtxA). A LtxA se liga aos receptores de adesão da integrina $\beta 2$ de neutrófilos, induzindo o influxo de cálcio e a hiperativação das enzimas PPAD destas células. Adicionalmente, o LtxA causa a liberação de autoantígenos citrulinados através da citólise. Entretanto, apesar de esses mecanismos apresentarem plausibilidade biológica, ainda não foram testados em modelos animais disponíveis (König *et al.*, 2016).

Também foi proposto que *P. Gingivalis*, ao induzir o aumento nos níveis séricos de IL-6 pode estimular a expansão de uma população precursora de osteoclastos (OCPs) na medula óssea (Zhao *et al.*, 2020). Essas células, apresentam viés de linhagem osteoclastogênica aprimorado e podem povoar locais de reabsorção óssea ativa, diferenciando-se em osteoclastos maduros, em resposta ao RANKL produzido localmente (Zhao *et al.*, 2020). Diante do exposto, a inflamação sistêmica induzida por *P. gingivalis* pode atuar como uma conexão indireta entra periodontite e artrite reumatóide.

2.11 Doença Inflamatória Intestinal

A existência de um possível “eixo boca-intestino” que influenciaria tanto a patogênese da doença periodontal quanto da DII tem sido foco de interesse atualmente (Kitamoto *et al.*, 2020). Além da prevalência da periodontite estar aumentada significativamente em pacientes com DII em comparação com indivíduos saudáveis (Brandtzaeg, 2001; Brito *et al.*, 2008; Van Dyke *et al.*, 1986; Vavricka *et al.*, 2013), a colonização ectópica do intestino por bactérias orais está correlacionada com a gravidade da manifestação da DII (Gevers *et al.*, 2014; Hajishengallis; Chavakis, 2021; Schirmer *et al.*, 2018).

A doença periodontal se relaciona com as duas principais manifestações clínicas de DII: a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa (Larsen; Bendtzen; Nielsen, 2010; Pietropaoli *et al.*, 2014). Em 2014, Pietropaoli *et al.* demonstraram em um modelo animal mimetizando a DC, que camundongos SAMP1/ YitFc desenvolveram periodontite espontânea, na ausência de qualquer estímulo pró-inflamatório exógeno. A progressão da doença periodontal se correlacionou temporalmente com o início, progressão e gravidade da DC, sugerindo que a inflamação intestinal influenciou o surgimento da inflamação periodontal (Pietropaoli *et al.*, 2014). Em contrapartida, a translocação de microrganismos periodontais para o intestino também pode exacerbar a DII. A indução da periodontite em camundongos por gavagem oral com *P. gingivalis*, isoladamente, ou com *F. nucleatum* e *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), foi capaz de alterar a microbiota intestinal, resultando na redução da expressão de proteínas epiteliais 1 (ZO-1) no íleo e aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias no cólon que agravam o quadro de colite (Arimatsu *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2020; Tsuzuno *et al.*, 2021).

A periodontite propícia o surgimento de patobiontes orais capazes de colonizarem o intestino, agravando a DII em modelos animais (Atarashi *et al.*, 2017; Kitamoto *et al.*, 2020). A este respeito, bactérias orais, predominantemente *Klebsiella spp.* e *Enterobacter spp.*, encontram-se aumentadas na microbiota oral de pacientes com DC, e em modelos animais de LIP (Atarashi *et al.*, 2017; Kitamoto *et al.*, 2020). A colonização ectópica intestinal por esses patobiontes orais, requer inflamação intestinal pré-existente (induzida pelo tratamento com sulfato de sódio dextrano em modelos animais) ou um hospedeiro suscetível à colite (animais deficientes em IL-10; polimorfismos específicos de IL-10R) (Atarashi *et al.*, 2017; Hajishengallis; Chavakis, 2021; Kitamoto *et al.*, 2020). Diretamente, essas bactérias orais, ativam a via não canônica dos inflamassomas em macrófagos inflamatórios da mucosa intestinal, que secretam IL-1 β , induzindo a expansão acentuada de células T helper 1 (Th1) (Atarashi *et al.*, 2017) e T helper 17 (Th17) (Kitamoto *et al.*, 2020) na lâmina própria do cólon de camundongos. Indiretamente, agem como antígenos cognatos para células Th17 ativadas em resposta à periodontite. Essas células ativadas em linfonodos cervicais (Kitamoto *et al.*, 2020), expressam $\alpha 4\beta 7$ e CCR9, proteínas que regulam o direcionamento das células T para o intestino (Briskin *et al.*, 1997; Johansson-Lindbom *et al.*, 2005; Mora *et al.*, 2003). Desta forma, a

periodontite, pode atuar como uma facilitadora para o surgimento, e consequente transmigração de patobiontes orais para o intestino para promover ou agravar a colite experimental (Atarashi *et al.*, 2017; Kitamoto *et al.*, 2020).

A disbiose intestinal parece ser um fator chave para a DII, visto que a microbiota intestinal normal pode impedir a colonização ectópica de bactérias orais, a menos que seja perturbada por inflamação local ou por antibióticos (Atarashi *et al.*, 2017; Hajishengallis; Chavakis, 2021). Um estudo utilizando o índice de disbiose, demonstrou que em pacientes pediátricos, apesar da disbiose melhorar com o tempo, continuava presente mesmo nos pacientes responsivos ao tratamento, sugerindo que a remissão total da DII pode exigir a normalização da disbiose intestinal, que pode ser causada pela colonização ectópica de patógenos orais (Shaw *et al.*, 2016).

2.12 Doença Renal Crônica

A periodontite pode exacerbar e promover a progressão da doença renal crônica (DRC) através da microbiota oral, de mediadores inflamatórios e do estresse oxidativo (Li *et al.*, 2021). As evidências atuais apoiam o papel da inflamação periodontal e dos mediadores inflamatórios séricos elevados na aterosclerose renal, na deterioração renal e no desenvolvimento da doença renal em estágio terminal (Li *et al.*, 2021). Chang *et al.* (2017), que acompanharam 2.831 pacientes durante um período de 10 anos, relataram que as medidas da profundidade de sondagem das bolsas periodontais > 4,5 mm eram associadas à progressão mais rápida da DRC. Demonstrou-se que uma carga bacteriana aumentada na circulação sistêmica é capaz de aumentar a carga inflamatória existente nos tecidos renais, quando se examina a associação entre periodontite e DRC (Castillo *et al.*, 2007).

Diretamente, evidências sobre o papel de patógenos específicos da periodontite, como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* e *F. nucleatum*, foi confirmada a presença desses patógenos nas células epiteliais, na musculatura lisa das células mesangiais renais, bem como nos neutrófilos e macrófagos (Kozarov, 2012). A *P. gingivalis* produz uma resposta inflamatória nos rins por meio da combinação de proteínas fimbriais, LPS e gingipains, ativando sinais de adesão, fagocitose, resposta inflamatória e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Os sinais

de adesão promovidos pelas FimA ativam e estimulam macrófagos e neutrófilos, que contribuem para manutenção da resposta inflamatória capaz de induzir lesão renal (Cai *et al.*, 2019; Dashper *et al.*, 2017; Trinchieri, 2003;). Nas células endoteliais, a FimA inibe a produção de IL-8, levando a uma resposta imune descontrolada que resulta em disfunção renal (Cai *et al.*, 2019), e contribui para a fibrose renal grave (Herrera *et al.*, 2011). O *Pg*-LPS também pode induzir inflamação renal diabética, como glomeruloesclerose e tubulite com infiltração de macrófagos, por meio da superexpressão glomerular da molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1) e da E-selectina (Kajiwara *et al.*, 2021). *A. actinomycetemcomitans* atua nos rins por meio de peptidoglicanos (PGNs), vesículas de membrana externa (OMVs), toxina distensora citoletal (CDT) e LtxA. Os PGNs, ativam vias de sinalização pró-inflamatórias (Kawai; Akira, 2011), ligando-se aos receptores “toll-like” do tipo 2 (TLR-2) de macrófagos para induzirem a produção de IL-6, IL-1 β e TNF- α (Ihalin *et al.*, 2018). Juntamente com a IL-1, o TNF- α ativa o NF- κ B, que promove a expressão de genes apoptóticos na nefrite e ativa a proliferação e a diferenciação celular, bem como o dano celular permanente nos rins. A LtxA ativa a degranulação de neutrófilos, causando liberação maciça de enzimas lisossômicas, estruturas semelhantes a redes e MMPs, induz também a apoptose em linfócitos (Hirschfeld *et al.*, 2016). O *F. nucleatum*, através de FadA e lipidA, produz uma resposta oncogênica e prejudicial por meio da via de sinalização NF- κ B, p38 e MAPK, agravando a DRC (Li *et al.*, 2021).

Indiretamente, células T CD4(+) induzidas por IL-1, IL-6, IL-21 e fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) expressos nos tecidos periodontais e disseminados para os rins, se diferenciaram em células Th17A, produtoras de IL-17A. A IL-17A, por sua vez, estimula as células epiteliais tubulares renais a produzir a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). Esses neutrófilos e monócitos produzem IL-1 e TNF- α , que induzem a produção pentraxinas 3 (PTX3) por células epiteliais tubulares renais. A PTX3 são glicoproteínas de fase aguda envolvidas na trombose renal. Finalmente, a periodontite aumenta o nível de malondialdeído, um marcador de estresse oxidativo, nos glóbulos vermelhos no plasma e nos tecidos renais locais, levando ao aumento da regulação das EROs (Li *et al.*, 2021). Esse estresse oxidativo também pode afetar negativamente a função renal (Franca *et al.*, 2017; Kara *et al.*, 2013).

2.13 CÂNCER

Nwizu, Wactawski e Genco (2020) revisaram sobre a doença periodontal e a incidência de câncer total, indicando que estudos epidemiológicos têm amplamente apontado para uma associação positiva. A maioria dos estudos se concentrou na ligação entre a periodontite e o risco de câncer de cabeça e pescoço, principalmente o carcinoma espinocelular (CEC) (Baima *et al.*, 2023). Estudos de coorte que examinaram a associação com cânceres do trato digestivo apontaram fortes evidências para câncer de esôfago, no entanto, para o câncer gástrico, a relação não é clara (Abnet *et al.*, 2001, 2005). A associação da periodontite com o câncer colorretal é sustentada por possíveis oncogenes ligados à colonização de bactérias periodontais no microambiente tumoral (Castellarin *et al.*, 2012; Komiya *et al.*, 2019; Kostic *et al.*, 2013). Já outros tipos de câncer, como câncer de pulmão ou câncer de mama, demonstraram um possível efeito de correlação entre a doença periodontal e o tabagismo em relação ao risco de câncer, no entanto, a causalidade não foi explorada (Genco; Sanz, 2020; Nwizu; Wactawski; Genco, 2020).

De uma maneira mecanicista, foi identificado que a inflamação atua como um facilitador para as seis capacidades biológicas reconhecidas como necessárias para a ocorrência de transformação maligna (Hanahan, 2022). Os processos inflamatórios podem gerar espécies reativas de nitrogênio (ERN) e oxigênio, sulfetos, nitrosaminas e acetaldeído, com potencial carcinogênico através de mutações e reparação deficiente do DNA celular, possivelmente gerando alterações epigenéticas (Karpiński, 2019; Lin *et al.*, 2019; Radaic *et al.*, 2021). Um estudo comparando pacientes com CEC, com e sem periodontite, encontrou que genes inflamatórios (e.g. GP1BB e MIR193) se mostraram regulados diferencialmente em pacientes com periodontite, indicando que essas duas condições compartilham alterações epigenéticas em comum (Gabusi *et al.*, 2023). Diretamente, *F. nucleatum* e *P. gingivalis* aumentam a proliferação de células cancerígenas em até 125 vezes por meio da regulação negativa das vias de sinalização intracelular (e.g. p53 e Ku70) (Geng *et al.*, 2020).

Interessantemente, a composição microbiana no microambiente de tumores de pacientes com periodontite encontra-se alterada. Essa alteração pode estar associada a um maior risco de câncer (Pushalkar *et al.*, 2012). Há uma indicação

emergente de que a periodontite e a disbiose a ela associada podem contribuir para a carcinogênese ou a progressão do tumor, especialmente para os cânceres da cabeça e pescoço e do trato digestivo. Espécies comensais orais, como *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *Aggregatibacter segnis*, *Peptostreptococcus stomatis* e *Catonella morbi*, podem ser microrganismos oportunistas em CECs (Zhang *et al.*, 2020). Em particular, cepas específicas (por exemplo, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*) podem translocar-se através das vias hematogênicas e enteral, estando implicadas na tumorigênese esofágica, gástrica, pancreática e colorrectal (Baima *et al.*, 2023). Através da modulação da resposta antitumoral gastrointestinal e do aumento da expressão de genes pró-inflamatórios/oncogênicos, essas bactérias podem influenciar as características moleculares do câncer (Baima *et al.*, 2023).

A disseminação de bactérias periodontais e de mediadores pró-inflamatórios do microambiente subgingival também podem interagir com os marcadores fundamentais da carcinogênese (Baima *et al.*, 2023). Proteases secretadas pela *P. gingivalis* atuam como moléculas de sinalização ativando receptores que atuam na proliferação e apoptose celular, produção de citocinas, autoimunidade, inflamação no microambiente (Lisi; D'Amore; Sisto, 2014; Van Spaendonk *et al.*, 2017). A *P. gingivalis* pode ainda modular as respostas anti-inflamatórias mediadas por células T helper 2 (Th2) para favorecer a produção do fenótipo de macrófagos M2, que são menos capazes de eliminá-la (Mege; Mehraj; Capo, 2011; Pulendran *et al.*, 2001). Desta forma, por mecanismos distintos bactérias periodontais podem favorecer o aparecimento e a progressão de tumores (Kavarthapu; Gurumoorthy, 2021).

Outro mecanismo comunicando periodontite e câncer seria mediado pelo LPS microbiano. Essa endotoxina pode ativar a sinalização do receptor toll-like do tipo 4 (TLR-4) nas células tumorais e ajudar as células tumorais a evadir linfócitos citotóxicos e células natural killer (Huang *et al.*, 2005). Essa ativação polariza a resposta para linfócitos pró-inflamatórios suprimindo assim a expressão de IL-10 (Kumagai; Akira, 2010; Park; Lee, 2013). Com a sinalização deficiente de IL-10, a imunidade antitumoral encontra-se comprometida, permitindo o desenvolvimento e progressão de tumores (Oft, 2014; Talero *et al.*, 2016). A evasão imunológica do tumor também pode ser induzida pela modulação da expressão de “checkpoints” imunológicos críticos, e *P. gingivalis* pode regular positivamente o eixo PD-1/PD-L1 (Adel-Khattab *et al.*, 2021). Este “checkpoint” imunológico quando aumentado é um

dos principais mecanismos das células tumorais para evasão do sistema imunológico pois inibe a ativação, a proliferação, sobrevivência e secreção citotóxica das células T (Han *et al.*, 2020). *P. gingivalis* em contato com células de câncer de cólon humano (linhagem CL-11) induziu a regulação positiva da expressão de PD-L1. O reconhecimento de PGNs pelos receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos NOD 1 e NOD 2, desencadeou a ativação das vias de sinalização pelas quinases RIP2 e MAPK que resultaram em regulação positiva de PD-L1 (Adel-Khattab *et al.*, 2021). Recentemente, a inflamação periodontal promoveu metástase do câncer de mama ao recrutar células supressoras derivadas da linhagem mielóide em um modelo animal com camundongos (Cheng *et al.*, 2020). A indução da piroptose pela geração de IL-1 β e a sinalização “downstream” de CCL2, CCL5 e CXCL5 foram os principais mecanismos envolvidos.

2.14 Evidências de Intervenção

Embora, a grande maioria dos estudos (transversais, caso-controle ou longitudinais) demonstrem uma associação positiva entre periodontite e diferentes comorbidades sistêmicas, a maioria das evidências mecanicistas explicando essa associação ainda são em modelos animais e *in vitro*, e nem todas as correlações causais foram sedimentadas com unanimidade. Assim sendo, a última etapa para determinação dessa associação é o efeito do tratamento periodontal sob essas comorbidades. Desta forma, evidências adicionais provenientes de ensaios intervencionistas (em que o tratamento periodontal foi realizado) serão brevemente abordadas.

Em relação às DVAs, ensaios de intervenção (Caúla *et al.*, 2014) e meta-análise (Teeuw *et al.*, 2014) indicam que a terapia periodontal não cirúrgica resulta em reduções significativas no colesterol total e triglicerídeos, bem como na velocidade de hemossedimentação e nos níveis de proteína C reativa, indicando um efeito benéfico do tratamento periodontal sobre marcadores secundários da DVA. Outros estudos com intervenção também demonstraram melhora nos marcadores substitutos da DVA: melhor função endotelial (Orlandi; Graziani; D’Aiuto, 2020); redução de marcadores séricos de inflamação (Ide *et al.*, 2004); redução na

espessura média-intimal e rigidez arterial (Orlandi; Graziani; D'Aiuto, 2020); pressão arterial sistólica reduzida (Orlandi; Graziani; D'Aiuto, 2020). Importantemente, pacientes tratados periodontalmente apresentaram redução da incidência de infarto do miocárdio (Lee *et al.*, 2015); risco mais baixo para acidente vascular cerebral isquêmico (Sen *et al.*, 2018), enquanto pacientes que responderam mal ao tratamento tiveram uma incidência aumentada de eventos de DVA (30 anos de acompanhamento) (Holmlund; Lampa; Lind, 2017).

Em relação a DM, um estudo recente mostrou que o tratamento periodontal eficaz reduz marcadores inflamatórios sistêmicos e influencia favoravelmente o estado metabólico de pacientes com DM tipo 2, além de levar a melhorias nas funções vasculares e renais (D'Aiuto *et al.*, 2018). Coletivamente, estudos que observaram o efeito da terapia periodontal em pacientes com DM apontam para o efeito estatisticamente significativo da terapia periodontal sobre os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (<7%) (D'Aiuto *et al.*, 2021), girando em torno de cerca de 0,40 a 0,50% de redução, contudo com evidências limitadas sobre a duração desse efeito (Simpson *et al.*, 2022). Sabendo-se que uma redução de 0,50% nos níveis de HbA1c é correspondente àquela alcançada pela adição de um segundo medicamento redutor da glicemia (Khaw *et al.*, 2001), a terapia periodontal tem a capacidade de atingir a meta terapêutica sem utilização de fármacos.

Em relação às síndromes metabólicas, o tratamento periodontal de pacientes com periodontite hiperlipidêmicos reduz os níveis de LDL e triglicerídeos enquanto aumenta os níveis de HDL (Orlandi; Graziani; D'Aiuto, 2020). Em pacientes com DHGNA, o tratamento periodontal diminui os níveis séricos dos marcadores de dano hepático-parenquimatoso, tais como aspartato aminotransferase e alanina aminotransaminase (Yoneda *et al.*, 2012). Em pacientes com cirrose, a terapia periodontal reduz a inflamação local e sistêmica, além de melhorar a função cognitiva e a qualidade de vida naqueles com encefalopatia hepática prévia (Bajaj *et al.*, 2018). D'Aiuto *et al.* (2018) também observaram que, em um estudo clínico randomizado, a terapia periodontal não cirúrgica e cirúrgica foi associada a uma melhora da função renal, conforme avaliada pela taxa de filtração glomerular.

A realização do tratamento periodontal, também demonstrou ser seguro durante a gravidez e está associado a uma taxa de desfechos adversos da gravidez reduzida (D'Aiuto *et al.*, 2021), ou seja, contribui reduzindo os riscos globais de

partos pré-termo, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia (Daalderop *et al.*, 2018), ao controlar marcadores sistêmicos de inflamação.

Na doença de Alzheimer, além de melhorar os marcadores clínicos e desacelerar o desenvolvimento da demência, a recente caracterização da amiloide- β como um peptídeo antimicrobiano indica uma possível causa infecciosa para DA (Kumar *et al.*, 2016; Soscia *et al.*, 2010; Spitzer *et al.*, 2016), fornecendo uma nova estratégia terapêutica para a doença. Terapias focadas em eliminar as gingipains ou LPS se mostraram eficazes em reduzir a virulência da infecção por *P. gingivalis* no cérebro. Desta forma a neurodegeneração adicional foi prevenida, desacelerando e evitando a perda de neurônios do hipocampo (Dominy *et al.*, 2019; Kadowaki *et al.*, 2004).

De maneira geral as evidências de intervenção disponíveis, e submetidas a revisões sistemáticas, citadas acima, indicam que o tratamento periodontal quando realizado adequadamente e com terapia periodontal de suporte, tende a melhorar significativamente a inflamação sistêmica, que é em grande parte o que conecta a periodontite à todas as outras comorbidades. Diminui também, a carga bacteriana, impedindo ou prevenindo assim, que bactérias orais possam se disseminar para outros locais. Entretanto, os efeitos da terapia periodontal sob essas comorbidades requerem maiores validações e podem estar sujeitos a inconsistências (Beck *et al.*, 2019). Adicionalmente, a necessidade de estudos de acompanhamento de longo prazo (Roca-Millan *et al.*, 2018) foram enfatizadas, pois os resultados obtidos em estudos intervencionistas se relacionam à intensidade, individualização e tempo das intervenções periodontais (Beck *et al.*, 2019). Por exemplo, D'Aiuto *et al.* (2018), em um ensaio clínico randomizado, tratou pacientes individualmente seguindo a terapia periodontal necessária: não cirúrgica ou cirúrgica adicional. Desta forma, além de a saúde periodontal ser restabelecida, se obteve efeitos positivos nos níveis de HbA1c à longo prazo (depois de 12 meses).

3 CONCLUSÃO

Estudos de diferentes naturezas oferecem evidências de que a periodontite impacta o desencadeamento e/ou a progressão de comorbidades sistêmicas, através de mecanismos biologicamente plausíveis, como discutidos acima. Portanto, abordar e controlar a periodontite pode ser encarada como uma intervenção não farmacológica relativamente simples capaz de reduzir a inflamação sistêmica e a disseminação de patógenos para sítios extra-orais, mitigando vários riscos associados com o desenvolvimento ou agravamento de comorbidades sistêmicas. Entretanto, nem todas correlações causais foram sedimentadas, e, por isso, futuras pesquisas devem ter como objetivo importante a compreensão mecanicista da conexão entre periodontite e essas comorbidades. Do ponto de vista médico e terapêutico, é essencial compreender se a associação da periodontite com comorbidades é simplesmente de natureza correlativa ou se surge também de interações causais.

REFERÊNCIAS

- ABNET, C. C. *et al.* Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. **Cancer Causes Control**, v. 12, n. 9, p. 847-854, 2001.
- ABNET, C. C. *et al.* Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 40, n. 6, p. 681-687, 2005.
- ACHARYA, C.; SAHINGUR, S. E.; BAJAJ, J. S. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. **JCI Insight**, v. 2, p. e94416, 2017.
- ADEL-KHATTAB, D. *et al.* Porphyromonas gingivalis induced up-regulation of PD-L1 in colon carcinoma cells. **Mol. Oral Microbiol.**, v. 36, n. 3, p. 172–181, 2021.
- ARIMATSU, K. *et al.* Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. **Scient. Rep.**, v. 4, p. 4828, 2014.
- ATARASHI, K. *et al.* Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. **Science**, v. 358, n. 6361, p. 359-365, 2017.
- BAIMA, G. *et al.* Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. **Periodontol. 2000**, 2023. In press.
- BAJAJ, J. S. *et al.* Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. **Am. J. Physiol. Gastr. Liver Physiol.**, v. 315, p. G824-G837, 2018.
- BECK, J. D. *et al.* Periodontal medicine: 100 years of progress. **J. Dent. Res.**, v. 98, n. 10, p. 1053-1062, 2019.
- BECK, J. D. *et al.* Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, p. 1816-1822, 2001.
- BERNASCONI, L. *et al.* Elevated matrix metalloproteinase levels in bronchi infected with periodontopathogenic bacteria. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0144461, 2015.
- BEYDOUN, M. A. *et al.* Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. **J. Alzheimer's Dis.**, v. 75, p. 157–172, 2020.

BILLINGS, F. A. Chronic focal infection and their etiologic relations to arthritis and nephritis. **Archives of Internal Medicine**, v. 9, p. 484-498, 1912.

BLASCO-BAQUE, V. *et al.* Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. **Gut**, v. 66, p. 872-885, 2017.

BOGGESESS, K. A. *et al.* Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. **Obstet. Gynecol.**, v. 101, n. 2, p. 227-231, 2003.

BOHRER, J. C. *et al.* Acute chorioamnionitis at term caused by the oral pathogen *Fusobacterium nucleatum*. **Hawai'i J. Med. Public Health**, v. 71, n. 10, p. 280-281, 2012.

BOKHARI, S. A. *et al.* Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. **J. Clin. Periodontol.**, v. 39, p. 1065-1074, 2012.

BRANDTZAEG, P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogeneses? **Acta Odontol. Scand.**, v. 59, p. 235-243, 2001.

BRISKIN, M. *et al.* Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. **Am. J. Pathol.**, v. 151, p. 97-110, 1997.

BRITO, F. *et al.* Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 35, p. 555-560, 2008.

BRITO, L. C. W. *et al.* Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction. **Arch. Oral Biol.**, v. 58, p. 1187-1198, 2013.

BRODALA, N. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, n. 7, p. 1446-1451, 2005.

CAI, J. *et al.* Recombinant fimbriae protein of *Porphyromonas gingivalis* induces an inflammatory response via the TLR4/NFkappaB signaling pathway in human peripheral blood mononuclear cells. **Int. J. Mol. Med.**, v. 43, p. 1430-1440, 2019.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CASTELLARIN, M. *et al.* Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. **Genome Res.**, v. 22, p. 299-306, 2012.

CASTILLO, A. *et al.* Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study. **Oral Dis.**, v. 13, p. 198-205, 2007.

CAÚLA, A. L. *et al.* The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. **J. Clin. Periodontol.**, v. 41, n. 9, p. 875-882, 2014.

CHANG, J. F. *et al.* Periodontal pocket depth, hyperglycemia, and progression of chronic kidney disease: a population-based longitudinal study. **Am. J. Med.**, v. 130, p. 61-69.e1, 2017.

CHAVAKIS, T. *et al.* The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. **J. Experim. Med.**, v. 198, p. 1507-1515, 2003.

CHAVAKIS, T.; MITROULIS, I.; HAJISHENGALLIS, G. Hematopoietic progenitor cells as integrative hubs for adaptation to and fine-tuning of inflammation. **Nature Immunol.**, v. 20, p. 802-811, 2019.

CHENG, R. *et al.* Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells. **Oncogene**, v. 39, n. 7, p. 1543-1556, 2020.

D'AIUTO, F. *et al.* Efeito das doenças periodontais sobre a saúde geral: medicina periodontal. *In*: BERGLUNDH, T. *et al.* **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 7. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021.

D'AIUTO, F. *et al.* Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. **J. Dent. Res.**, v. 83, n. 2, p. 156-160, 2004.

D'AIUTO, F. *et al.* Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. **Lancet Diab. Endocrinol.**, v. 6, p. 954-965, 2018.

D'ANDREA, M. R. *et al.* Evidence that neurones accumulating amyloid can undergo lysis to form amyloid plaques in Alzheimer's disease. **Histopathology**, v. 38, p. 120-134, 2001.

D'AUTO, F.; ORLANDI, M.; GUNSOLLEY, J. C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. **J. Clin. Periodontol.**, v. 40, p. S85-S105, 2013.

DAALDEROP, L. A. *et al.* Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. **JDR Clin. Transl. Res.**, v. 3, p. 10-27, 2018.

DASHPER, S. G. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* uses specific domain rearrangements and allelic exchange to generate diversity in surface virulence factors. **Front. Microbiol.**, v. 8, p. 48, 2017.

DIOGUARDI, M. *et al.* The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review. **J. Clin. Med.**, v. 9, p. 495, 2020.

DOMINY, S. S. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Sci. Adv.**, v. 5, eaau3333, 2019.

DULAY, A. T. *et al.* Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorio-amnionitis. **Cytokine**, v. 76, n. 2, p. 236-243, 2015.

EL-AWADY, A. R. *et al.* Dendritic cells: a critical link to alveolar bone loss and systemic disease risk in periodontitis: Immunotherapeutic implications. **Periodontol. 2000**, v. 89, n. 1, p. 41-50, 2022.

EMERY, D. C. *et al.* Comparison of blood bacterial communities in periodontal health and periodontal disease. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 10, p. 577485, 2020.

FARDINI, Y. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. **Mol. Microbiol.**, v. 82, n. 6, p. 1468-1480, 2011.

FARRUGIA, C. *et al.* Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. **FEBS J.**, v. 288, n. 5, p. 1479-1495, 2021.

FEDERICO, A. *et al.* Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. **Int. J. Cancer**, v. 121, n. 11, p. 2381-2386, 2007.

FIGUERO, E.; HAN, Y. W.; FURUICHI, Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms. **Periodontol. 2000**, v. 83, p. 175-188, 2020.

FINE, N. *et al.* Periodontal inflammation primes the systemic innate immune response. **J. Dent. Res.**, v. 100, n. 3, p. 318-325, 2021.

FRANCA, L. F. C. *et al.* Periodontitis changes renal structures by oxidative stress and lipid peroxidation. **J. Clin. Periodontol.**, v. 44, p. 568-576, 2017.

FURUTAMA, D. *et al.* IL-6 induced by periodontal inflammation causes neuroinflammation and disrupts the blood-brain barrier. **Brain Sci.**, v. 10, p. 679, 2020.

GABUSI, A. *et al.* Shared epigenetic alterations between oral cancer and periodontitis: a preliminary study. **Oral Dis.**, v. 29, n. 5, p. 2052-2060, 2023.

GE, L. *et al.* A beta-arrestin-dependent scaffold is associated with prolonged MAPK activation in pseudopodia during protease-activated receptor-2-induced chemotaxis. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 34418–34426, 2003.

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

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

GENCO, R. J.; VAN DYKE, T. E. Prevention: reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. **Nat. Rev. Cardiol.**, v. 7, p. 479-480, 2010.

GENG, F. *et al.* Fusobacterium nucleatum caused DNA damage and promoted cell proliferation by the Ku70/p53 pathway in Oral Cancer cells. **DNA Cell Biol.**, v. 39, n. 1, p. 144-151, 2020.

GEVERS, D. *et al.* The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. **Cell Host Microbe**, v. 15, n. 3, p. 382-392, 2014.

GIBSON, F. C. *et al.* Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. **Circulation**, v. 109, n. 22, p. 2801-2806, 2004.

GIMBRONE JÚNIOR, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. **Circ. Res.**, v. 118, p. 620–636, 2016.

GOBIN, R. *et al.* Periodontal diseases and the risk of metabolic syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. **Front. Endocrinol.**, v. 11, p. 336, 2020.

GOLDFINE, A. B.; FONSECA, V.; SHOELSON, S. E. Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes. **Clin. Chem.**, v. 57, p. 162-167, 2011.

GONZALES-MARIN, C. *et al.* Levels of periodontal pathogens in neonatal gastric aspirates and possible maternal sites of origin. **Mol. Oral Microbiol.**, v. 26, n. 5, p. 277-290, 2011.

GONZALES-MARIN, C.; SPRATT, D. A.; ALLAKER, R. P. Maternal oral origin of Fusobacterium nucleatum in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. **J. Med. Microbiol.**, v. 62, n. 1, p. 133-144, 2013.

GOURAS, G. K. *et al.* Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. **Am. J. Pathol.**, v. 156, p. 15–20, 2000.

GULLY, N. *et al.* Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis. **PLoS One**, v. 9, e100838, 2014.

GYURE, K. A. *et al.* Intraneuronal abeta-amyloid precedes development of amyloid plaques in Down syndrome. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 125, p. 489-492, 2001.

HAJISHENGALLIS, G. *et al.* Novel mechanisms and functions of complement. **Nat. Immunol.**, v. 18, p. 1288–1298, 2017.

HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 21, n. 7, p. 426-440, 2021.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J.; KOO, H. Oral polymicrobial communities: assembly, function, and impact on diseases. **Cell Host Microbe**, v. 31, n. 4, p. 528-538, 2023.

HALLE, A. *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. **Nat. Immunol.**, v. 9, p. 857–865, 2008.

HAN, Y. *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. **Am. J. Cancer Res.**, v. 10, n. 3, p. 727–742, 2020.

HAN, Y. W. *et al.* Identification and characterization of a novel adhesin unique to oral fusobacteria. **J. Bacteriol.**, v. 187, n. 15, p. 5330-5340, 2005.

HAN, Y. W. *et al.* Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. **Obstet Gynecol.**, v. 115, p. 442-445, 2010.

HAN, Y. W. *et al.* Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n. 4, p. 1475-1483, 2006.

HAN, Y. W.; WANG, X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. **J. Dent. Res.**, v. 92, n. 6, p. 485-491, 2013.

HANAHAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer Discov.**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.

HASTURK, H. *et al.* Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 35, p. 1123-1133, 2015.

HAYES, C. *et al.* The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. **Ann. Periodontol.**, v. 3, n. 1, p. 257-261, 1998.

HERRERA, B. S. *et al.* Local and cardiorenal effects of periodontitis in nitric oxide-deficient hypertensive rats. **Arch. Oral Biol.**, v. 56, p. 41-47, 2011.

HILL, G. B. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. **Ann. Periodontol.**, v. 3, n. 1, p. 222-232, 1998.

HIRSCHFELD, J. *et al.* Effects of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin on neutrophil migration and extracellular trap formation. **J. Oral Microbiol.**, v. 8, p. 33070, 2016.

HOLMLUND, A.; LAMPA, E.; LIND, L. Poor response to periodontal treatment may predict future cardiovascular disease. **J. Dent. Res.**, v. 96, n. 7, p. 768-773, 2017.

HOOK, V. Y. *et al.* Genetic cathepsin B deficiency reduces beta-amyloid in transgenic mice expressing human wildtype amyloid precursor protein. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 386, p. 2, 2009.

HOOK, V. Y. *et al.* Inhibitors of cathepsin B improve memory and reduce beta-amyloid in transgenic Alzheimer disease mice expressing the wildtype, but not the Swedish mutant, beta-secretase site of the amyloid precursor protein. **J. Biol. Chem.**, v. 283, p. 7745-7753, 2008.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, p. 87-91, 1993.

HUANG, B. *et al.* Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. **Cancer Res.**, v. 65, p. 5009-5014, 2005.

IDE, M. *et al.* Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. **Plos One**, v. 11, p. e0151081, 2016.

IDE, M. *et al.* The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. **J. Periodontol.**, v. 75, n. 3, p. 420-428, 2004.

IHALIN, R. *et al.* Peptidoglycan-associated lipoprotein of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces apoptosis and production of proinflammatory cytokines via TLR2 in murine macrophages RAW 264.7 in vitro. **J. Oral Microbiol.**, v. 10, p. 1442079, 2018.

ILIEVSKI, V. *et al.* Identification of a periodontal pathogen and bihormonal cells in pancreatic islets of humans and a mouse model of periodontitis. **Sci. Rep.**, v. 10, n. 1, p. 9976, 2020.

ILIEVSKI, V. *et al.* Oral application of a periodontal pathogen impacts SerpinE1 expression and pancreatic islet architecture in prediabetes. **J. Periodontal Res.**, v. 52, n. 6, p. 1032-1041, 2017.

JAIN, A. *et al.* Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. **Infect. Immun.**, v. 71, n. 10, p. 6012-6018, 2003.

JOHANSSON-LINDBOM, B. *et al.* Functional specialization of gut CD103⁺ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. **J. Exp. Med.**, v. 202, p. 1063-1073, 2005.

KADOWAKI, T. *et al.* Suppression of pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* by newly developed gingipain inhibitors. **Mol. Pharmacol.**, v. 66, p. 1599-1606, 2004.

KAJIWARA, K. *et al.* Immunohistochemical study for the expression of leukocyte adhesion molecules, and FGF23 and ACE2 in gingivalis, P., LPS-induced diabetic nephropathy. **BMC Nephrol.**, v. 22, p. 3, 2021.

KANTARCI, A. *et al.* Combined administration of resolvin E1 and lipoxin A4 resolves inflammation in a murine model of Alzheimer's disease. **Exp. Neurol.**, v. 300, p. 111-120, 2018.

KANTARCI, A. *et al.* Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. **Sci. Rep.**, v. 10, p. 18561, 2020.

KARA, A. *et al.* Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 55, p. 21-26, 2013.

KARPIŃSKI, T. M. Role of oral microbiota in cancer development. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 20, 2019.

KAUFMANN, E. *et al.* BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. **Cell**, v. 172, p. 176-190, 2018.

KAVARTHAPU, A.; GURUMOORTHY, K. Linking chronic periodontitis and oral cancer: a review. **Oral Oncol.**, v. 121, p. 105375, 2021.

KAWAI, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. **Immunity**, v. 34, p. 637-650, 2011.

KHAW, K. T. *et al.* Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). **BMJ**, v. 322, n. 7277, p. 15-18, 2001.

KITAMOTO, S. *et al.* The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. **Cell**, v. 182, n. 2, p. 447-462.e14, 2020.

KOMIYA, Y. *et al.* Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. **Gut**, v. 68, p. 1335–1337, 2019.

KÖNIG, M. F. *et al.* *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Sci. Transl. Med.**, v. 8, p. 369ra176, 2016.

KORDINAS, V.; IOANNIDIS, A.; CHATZIPANAGIOTOU, S. The telomere/telomerase system in chronic inflammatory diseases: cause or effect? **Genes**, v. 7, p. 60, 2016.

KOSTIC, A. D. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. **Cell Host Microbe**, v. 14, p. 207-215, 2013.

KOVACECH, B.; NOVAK, M. Tau truncation is a productive posttranslational modification of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. **Curr. Alzheimer Res.**, v. 7, p. 708-716, 2010.

KOZAROV, E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. **Future Cardiol.**, v. 8, p. 123-138, 2012.

KOZAROV, E. V. *et al.* Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. **Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. e17-e18, 2005.

KUMAGAI, Y.; AKIRA, S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 125, p. 985-992, 2010.

KUMAR, D. K. V. *et al.* Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. **Sci. Transl. Med.**, v. 8, p. 340ra72, 2016.

LALLA, E. *et al.* Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. **Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 1405-1411, 2003.

LARSEN, S.; BENDTZEN, K.; NIELSEN, O. H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. **Ann. Med.**, v. 42, p. 97-114, 2010.

LEE, J. H. *et al.* Association of lifestyle-related comorbidities with periodontitis: a nationwide cohort study in Korea. **Medicine**, v. 94, n. 37, p. e1567, 2015.

LI, L. *et al.* Periodontitis exacerbates and promotes the progression of chronic kidney disease through oral flora, cytokines, and oxidative stress. **Front. Microbiol.**, v. 12, p. 656372, 2021.

LIN, K. Y. *et al.* Molecular damage and responses of oral keratinocyte to hydrogen peroxide. **BMC Oral Health**, v. 19, n. 1, p. 10, 2019.

LING, M. R.; CHAPPLE, I. L.; MATTHEWS, J. B. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. **Innate Immun.**, v. 21, p. 714-725, 2015.

LISI, S.; D'AMORE, M.; SISTO, M. ADAM17 at the interface between inflammation and autoimmunity. **Immunol. Lett.**, v. 162, p. 159-169, 2014.

LIU, H. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation. **J. Dig. Dis.**, v. 21, p. 385-398, 2020.

LIU, Y. *et al.* Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. **Scient. Rep.**, v. 7, n. 1, p. 11759, 2017.

LIU, Y.; ZHANG, Q. Periodontitis aggravated pancreatic β -cell dysfunction in diabetic mice through interleukin-12 regulation on Klotho. **J. Diabetes Investig.**, v. 7, n. 3, p. 303-311, 2016.

LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. **Cell**, v. 179, p. 312-339, 2019.

LÖNN, J. *et al.* Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. **J. Periodont. Res.**, v. 53, p. 403-413, 2018.

LOOS, B. G. *et al.* Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J. Periodontol.**, v. 71, n. 10, p. 1528-1534, 2000.

MAMMEN, M. J.; SCANNAPIECO, F. A.; SETHI, S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. **Periodontol. 2000**, v. 83, p. 234-241, 2020.

MAMMEN, M. J.; SETHI, S. COPD and the microbiome. **Respirology**, v. 21, n. 4, p. 590-599, 2016.

MAMMEN, M.; SETHI, S. Microbiome in chronic lung diseases. **Barcelona Respir. Netw. Rev.**, v. 3, p. 102-120, 2017.

MARESZ, K. J. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). **PLoS Pathog.**, v. 9, e1003627, 2013.

MASI, S. *et al.* Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 50, n. 6, p. 730-735, 2011.

MASI, S. *et al.* Association between short leukocyte telomere length, endotoxemia, and severe periodontitis in people with diabetes: a cross-sectional survey. **Diabetes Care**, v. 37, p. 1140-1147, 2014.

MEGE, J. L.; MEHRAJ, V.; CAPO, C. Macrophage polarization and bacterial infections. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 24, n. 3, p. 230-234, 2011.

MITROULIS, I. *et al.* Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. **Cell**, v. 172, p. 147-161, 2018.

MONSARRAT, P. *et al.* Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. **J. Clin. Periodontol.**, v. 43, n. 5, p. 390-400, 2016.

MORA, J. R. *et al.* Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. **Nature**, v. 424, p. 88-93, 2003.

MUÑOZ AGUILERA, E. *et al.* Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovasc. Res.**, v. 116, p. 28-39, 2020.

MUÑOZ, S. S.; GARNER, B.; OOI, L. Understanding the role of ApoE fragments in Alzheimer's disease. **Neurochem. Res.**, v. 44, p. 1297-1305, 2019.

MYNTTI, T. *et al.* Amniotic fluid infection in preterm pregnancies with intact membranes. **Dis. Markers**, v. 2017, p. 8167276, 2017.

NAGASAKI, A. *et al.* Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation. **Sci. Rep.**, v. 10, p. 4134, 2020.

NAKAHARA, T. *et al.* Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. **J. Gastroenterol.**, v. 53, p. 269-280, 2018.

NARENGAOWA, K. W. *et al.* The oral-gut-brain AXIS: the influence of microbes in Alzheimer's disease. **Front. Cell. Neurosci.**, v. 15, p. 633735, 2021.

NONAKA, S. *et al.* Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. **Neurochem. Int.**, v. 154, p. 105282, 2022.

NONAKA, S.; NAKANISHI, H. Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* induce microglia migration through endosomal signaling by protease-activated receptor 2. **Neurochem. Int.**, v. 140, p. 104840, 2020.

NORATA, G. D. *et al.* The cellular and molecular basis of translational immunometabolism. **Immunity**, v. 43, n. 3, p. 421-434, 2015.

NWIZU, N.; WACTAWSKI-WENDE, J.; GENCO, R. J. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. **Periodontol. 2000**, v. 83, p. 213-233, 2020.

OFFENBACHER, S. *et al.* Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. **Obstet. Gynecol.**, v. 107, n. 1, p. 29-36, 2006.

OFT, M. IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity. **Cancer Immunol. Res.**, v. 2, p. 194-199, 2014.

ORLANDI, M. *et al.* Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 236, p. 39-46, 2014.

ORLANDI, M.; GRAZIANI, F.; D'AIUTO, F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. **Periodontol. 2000**, v. 83, n. 1, p. 107-124, 2020.

PARK, B. S.; LEE, J.-O. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. **Exp. Mol. Med.**, v. 45, p. e66, 2013.

PASTERNAK, S. H. *et al.* The role of the endosomal/lysosomal system in amyloid-beta production and the pathophysiology of Alzheimer's disease: reexamining the spatial paradox from a lysosomal perspective. **J. Alzheimers Dis.**, v. 6, p. 53-65, 2004.

PETER, K. P. *et al.* Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a reality or just a dogma? **J. Periodontol.**, v. 84, n. 12, p. 1717-1723, 2013.

PIETRAS, E. M. *et al.* Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal. **Nat. Cell Biol.**, v. 18, p. 607-618, 2016.

PIETROPAOLI, D. *et al.* Occurrence of spontaneous periodontal disease in the SAMP1/YitFc murine model of Crohn disease. **J. Periodontol.**, v. 85, n. 12, p. 1799-1805, 2014.

POLAK, D. *et al.* Diabetes as a risk factor for periodontal disease: plausible mechanisms. **Periodontol. 2000**, v. 83, p. 46–58, 2020.

POTEMPA, J.; MYDEL, P.; KOZIEL, J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat. Rev. Rheumatol.**, v. 13, n. 10, p. 606-620, 2017.

PULENDRAN, B. *et al.* Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo. **J. Immunol.**, v. 167, n. 9, p. 5067-5076, 2001.

PUSHALKAR, S. *et al.* Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. **BMC Microbiol.**, v. 12, p. 144, 2012.

QIN, N. *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. **Nature**, v. 513, p. 59-64, 2014.

RADAIC, A. *et al.* Paradigm shift in the pathogenesis and treatment of oral cancer and other cancers focused on the oralome and antimicrobial-based therapeutics. **Periodontol.** 2000, v. 87, n. 1, p. 76-93, 2021.

RADVAR, M. *et al.* The effect of periodontal treatment on IL-6 production of peripheral blood monocytes in aggressive periodontitis and chronic periodontitis patients. **Iran. J. Immunol.**, v. 5, p. 100-106, 2008.

RICKS, T. K.; TREJO, J. Phosphorylation of protease-activated receptor-2 differentially regulates desensitization and internalization. **J. Biol. Chem.**, v. 284, p. 34444-34457, 2009.

RIDKER, P. M. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. **Circulation**, v. 108, p. e81-e85, 2003.

ROCA-MILLAN, E. *et al.* Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.**, v. 23, n. 6, p. e681-e690, 2018.

RUIZ, H. H.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A. M. Advanced glycation end products: building on the concept of the “Common Soil” in metabolic disease. **Endocrinology**, v. 161, p. 1-10, 2020.

SAKOWICZ, A. The role of NFκB in the three stages of pregnancy: implantation, maintenance and labour; a review article. **BJOG**, v. 125, n. 11, p. 1379-1387, 2018.

SANZ, M. *et al.* Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J. Periodontol.**, v. 84, Suppl, p. S164-S169, 2013.

SANZ, M.; KORNMAN, K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J. Clin. Periodontol.**, v. 40, Suppl 14, p. S164-S169, 2013.

SCANNAPIECO, F. A. Role of oral bacteria in respiratory infection. **J. Periodontol.**, v. 70, p. 793-802, 1999.

SCHENKEIN, H. A. *et al.* Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. **Periodontol.** 2000, v. 83, n. 1, p. 90-106, 2020.

SCHENKEIN, H. A.; LOOS, B. G. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. **J. Clin. Periodontol.**, v. 40, Suppl 14, p. S51-S69, 2013.

SCHIRMER, M. *et al.* Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course. **Cell Host Microbe**, v. 24, n. 4, p. 600-610.e4, 2018.

SCHMIDT, T. S. *et al.* Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. **eLife**, v. 8, e42693, 2019.

SEN, S. *et al.* Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke. **Stroke**, v. 49, n. 2, p. 355-362, 2018.

SHAW, K. A. *et al.* Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. **Genome Med.**, v. 8, n. 1, p. 75, 2016.

SIMPSON, T. C. *et al.* Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 2022, n. 4, CD004714, 2022.

SOSCIA, S. J. *et al.* The Alzheimer's disease-associated amyloid β -protein is an antimicrobial peptide. **Plos One**, v. 5, p. e9505, 2010.

SPITZER, P. *et al.* Amyloidogenic amyloid- β -peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity. **Sci. Rep.**, v. 6, p. 32228, 2016.

STADELMANN, P. *et al.* The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. **Clin. Oral Invest.**, v. 17, n. 6, p. 1453-1463, 2013.

- STALHEIM, L. *et al.* Multiple independent functions of arrestins in the regulation of protease-activated receptor-2 signaling and trafficking. **Mol. Pharmacol.**, v. 67, p. 78-87, 2005.
- SUN, L. *et al.* Microglial cathepsin B contributes to the initiation of peripheral inflammation-induced chronic pain. **J. Neurosci.**, v. 32, p. 11330-11342, 2012.
- TAGER, I.; SPEIZER, F. E. Role of infection in chronic bronchitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 292, n. 11, p. 563-571, 1975.
- TAKEUCHI, K. *et al.* Periodontitis is associated with chronic obstructive pulmonary disease. **J. Dent. Res.**, v. 98, n. 5, p. 534-540, 2019.
- TALERO, E. *et al.* Expression patterns of sirtuin 1-AMPK-autophagy pathway in chronic colitis and inflammation-associated colon neoplasia in IL-10-deficient mice. **Int. Immunopharmacol.**, v. 35, p. 248-256, 2016.
- TEEuw, W. J. *et al.* Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 41, n. 1, p. 70-79, 2014.
- TERADA, K. *et al.* Involvement of cathepsin B in the processing and secretion of interleukin-1 β in chromogranin A-stimulated microglia. **Glia**, v. 58, p. 114-124, 2010.
- TRINCHIERI, G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 133-146, 2003.
- TSUKASAKI, M. *et al.* Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. **Nat. Commun.**, v. 9, p. 701, 2018.
- TSUZUNO, T. *et al.* Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. **J. Periodontal Res.**, v. 56, p. 275-288, 2021.
- VAN DYKE, T. E. *et al.* Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Infect. Immun.**, v. 53, p. 671-677, 1986.

VAN SPAENDONK, H. *et al.* Regulation of intestinal permeability: the role of proteases. **World J. Gastroenterol.**, v. 23, p. 2106-2123, 2017.

VANDER HAAR, E. L. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: epidemiological and mechanistic evidence. **Anaerobe**, v. 50, p. 55-59, 2018.

VASCONCELOS, D. F. P. *et al.* Decrease of pericytes is associated with liver disease caused by ligature-induced periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, v. 88, p. e49-e57, 2017.

VAVRICKA, S. R. *et al.* Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. **Inflamm. Bowel Dis.**, v. 19, p. 2768-2777, 2013.

VIVARES-BUILES, A. M. *et al.* Gaps in knowledge about the association between maternal periodontitis and adverse obstetric outcomes: an umbrella review. **J. Evid. Based Dent. Pract.**, v. 18, n. 1, p. 1-27, 2018.

VRACHNIS, N. *et al.* Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. **In Vivo**, v. 26, n. 5, p. 799-812, 2012.

WANG, D. *et al.* Molecular mimicry of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* with beta2 glycoprotein I. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 23, p. 401-405, 2008.

WEGNER, N. *et al.* Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol.**, v. 62, p. 2662-2672, 2010.

WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. **Periodontol. 2000**, v. 23, p. 9-12, 2000.

WRIGHT, H. J. *et al.* Periodontitis associates with a type 1 IFN signature in peripheral blood neutrophils. **J. Immunol.**, v. 181, p. 5775-5784, 2008.

WU, Z. *et al.* Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. **Brain Behav Immun.**, v. 65, p. 350-361, 2017.

WU, Z. *et al.* Differential pathways for interleukin-1 β production activated by chromogranin A and amyloid β in microglia. **Neurobiol. Aging**, v. 34, p. 2715-2725, 2013.

YIN, C. *et al.* ApoE attenuates unresolvable inflammation by complex formation with activated C1q. **Nat. Med.**, v. 25, p. 496-506, 2019.

YONEDA, M. *et al.* Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis*, on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Gastroenterol.**, v. 12, p. 16, 2012.

ZHANG, L. *et al.* The oral microbiota may have influence on oral cancer. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 9, p. 476, 2020.

ZHAO, Y. *et al.* Characterization and regulation of osteoclast precursors following chronic *Porphyromonas gingivalis* infection. **J. Leukoc. Biol.**, v. 108, p. 1037-1050, 2020.