



**ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇAS  
SISTÉMICAS**

**ANA TERESA JOÃO MUHONGO**

**ORIENTADOR:**

José António Ferreira Lobo Pereira

Porto 2013



## DEDICATÓRIA

A Deus, por estar sempre presente, proporcionando forças e inspirações nos momentos difíceis, para a realização desta conquista.

*“A persistência é o caminho do êxito”*

*Charles Chaplin*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, por estar sempre presente na minha vida e me dar forças e inspirações nos momentos difíceis, para a realização desta conquista.

Ao meu orientador, Prof.Dr. José António Lobo Pereira, pela orientação, que com o seu conhecimento me proporcionou inúmeros aprendizados.

Aos meus pais: Isidro Sanhanga e Maria Isabel Agostinho João e tios: Ana Maria Chilovo Morgado Veloso por ajudarem a guiar os meus passos, e contribuíram para a minha formação.

Ao meu companheiro, Charles Betuel Mvumbi por sempre acreditar, ajudar, apoiar e me dar o seu amor incondicional.

Aos meus amigos e familiares, que são tantos, pela paciência, amizade, carinho e apoio.

**MUITO OBRIGADA!**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença periodontal é uma doença inflamatória crónica, causada por bactérias gram negativas da placa dentária. Os mediadores inflamatórios produzidos neste processo, assim como bactérias viáveis envolvidas ou suas componentes podem diretamente ou indiretamente, através da corrente sanguínea, causar efeitos a sistémicos ou causar patologia em tecidos e órgãos distantes.

**OBJECTIVO:** Compilar o conhecimento atual sobre da relação entre a doença periodontal e doenças sistémicas recorrendo à revisão da literatura.

**MATERIAL E METODOS:** Revisão de artigos científicos obtidos por pesquisa bibliográfica, na base MEDLINE (PubMed: Cumulative Index Medicus) recorrendo a equações booleanas.

**DESENVOLVIMENTO:** A relação entre as doenças periodontais e condições patológicas em órgãos e tecidos extra-orais como a diabetes, doenças cardiovasculares, ou respiratórias e complicações da gravidez tem sido objeto de estudos científicos de diferentes tipos ao longo dos anos e permanece amplamente discutida. Pois está por esclarecer de forma definitiva se se trata duma associação de natureza meramente epidemiológica ou duma relação de causa – efeito. Por estes motivos parece aceitável que a prevenção das doenças periodontais, poderá ser importante na prevenção de patologias não orais dada a plausibilidade biológica desta relação.

**CONCLUSAO:** Embora sejam necessárias mais evidências científicas de tipo A1 parece que as acumuladas até agora são fortemente sugestivas de que a doença periodontal pode desencadear ou agravar doenças noutros tecidos e órgãos. Deste modo, parece-nos aceitável que os pacientes sistemicamente comprometidos e que sofrem de doença periodontal deveriam ser sujeitos a tratamento periodontal acompanhado de prevenção secundária.

**Palavras-chave:** Doença periodontal, Doenças sistémicas, microorganismos orais.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION:**

Periodontal disease is a chronic inflammatory disease, caused by gram-negative bacteria of dental plaque. The Inflammatory mediators produced in this process, as well as viable bacteria involved or their components can directly or indirectly throw the bloodstream, cause systemic effects or cause diseases in distant organs and tissues.

### **OBJECTIVE:**

Compile the current knowledge on the relation between periodontal disease and systemic diseases with review of the literature.

### **METHOD:**

Review of scientific articles produced by bibliographical research, in MEDLINE (PubMed: Cumulative Index Medicus) using Boolean equations.

### **DEVELOPMENT:**

The relationship between periodontal diseases and pathological conditions in extra-oral organs and tissues such as diabetes, cardiovascular disease, or respiratory and complications of pregnancy, has been the subject of scientific studies of different types over the years and remains widely debated. It is to be definitively clarified whether it is a purely epidemiological association or a cause-effect relationship. For these reasons it seems acceptable that the prevention of periodontal disease, may be important in preventing non oral diseases , given the Biological plausibility of the relationship.

## **CONCLUSIONS:**

Although more scientific evidence of type A1 are needed appears that the accumulated so far are strongly suggestive that periodontal disease can trigger or exacerbate diseases in other tissues and organs. This way, it is acceptable that systemically compromised patients who suffer from periodontal disease should be subject to periodontal treatment with secondary prevention.

**Key words:** periodontal Disease, systemic Diseases, oral microorganisms



## ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	III
1. AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO .....	VI
ABSTRACT .....	VII
ÍNDICE GERAL .....	IX
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3. DESENVOLVIMENTO.....	5
3.1. Doença Periodontal E Diabetes Mellitus.....	6
3.2. Doença Periodontal E Doença Cardiovascular .....	8
3.3. Doença Periodontal e Parto Prematuro .....	10
4. CONCLUSÕES .....	12
5. BIBLIOGRAFIA.....	13
6. ANEXOS.....	20

# 1. INTRODUÇÃO

Doença periodontal é a designação comum dum conjunto de doenças inflamatórias, normalmente de carácter crónico, que afetam os tecidos periodontais. O início, progressão, expressão clínica e desfecho da doença periodontal estão associados ao tipo de resposta do hospedeiro ao biofilme/microorganismos e à modelação por fatores de risco sócio-económicos, sistémicos, locais e ambientais.

A alta suscetibilidade do hospedeiro condiciona a evolução da gengivite, que se caracteriza por hiperemia, edema, recessão e sangramento gengival, para periodontite, caracterizada por destruição de tecido mais profundos como o osso alveolar e reabsorção das fibras do ligamento periodontal. Processo que em último caso conduz à perda dentária.

Para além da patologia oral desencadeada pelo processo inflamatório periodontal, numerosos estudos têm associado a doença periodontal a desordens sistémicas. Nesta perspetiva a doença periodontal funciona como infeção focal com repercussões em órgãos e tecidos distantes.

Considerando a importância da doença periodontal como fator de incremento do risco e, ou da taxa de progressão de certas condições sistémicas, este estudo tem como objetivo rever a literatura referente às relações entre as doenças sistémicas mais importantes na perspetiva de morbidade, saúde pública e impacto na vida quotidiana dos pacientes. As condições sistémicas mais importantes associadas com a doença periodontal que iremos abordar neste trabalho de revisão são a doença vascular e a diabetes mellitus tipo 2, alguns de tipo de doenças respiratórias e alterações gestacionais.

A doença cardiovascular é de origem multifatorial constituindo uma das causas de mortalidade mais prevalentes nas sociedades modernas. Tem como fatores predisponentes dieta, sedentarismo, hipertensão, diabetes, tabaco, fatores genéticos entre outros. Através de endotoxinas e citosinas e proteínas

em fase aguda, a doença periodontal pode agravar as situações cardiovasculares.

Indivíduos com Diabétes Mellitus parecem maior predisponência em desenvolver uma periodontite mais extensa comparado com indivíduos não diabéticos.

As doenças respiratórias podem ser agravadas por bactérias da placa, quando passam para o trato respiratório inferior, em indivíduos susceptíveis, e as infecções causadas por essas bactérias através de bacteriémias por exemplo podem desencadear a formação de mediadores inflamatórios e afectar a placenta e o feto, originando partos prematuros.

Deste modo, a resposta inflamatória que decorre da doença periodontal tem impacto sistémico no organismo, e o estudo da infecção/ inflamação oral como fator de risco começou com o conceito de infecção focal em 1910 com o Dr. William Hunter, em que doenças em locais distantes como a cavidade oral, podiam contribuir para doenças tais como a anemia, gastrite, colite. Esta teoria baseava-se em poucas evidências científicas e foi incapaz de explicar os possíveis mecanismos de interacção entre a saúde oral e sistémicas. No entanto, muitos dos conceitos desta, são revividos hoje em numerosas pesquisas.

Actualmente têm sido propostos três mecanismos para as condições patológicas extra-orais secundárias à doença periodontais. A saber: disseminação de bactérias viáveis pelas vias respiratórias ou via hemática que originam focos infecciosos à distância; reacções inflamatórias como resposta a endotoxinas em circulação e respostas tecidulares originadas por mediadores de inflamação gerados a nível periodontal.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Revisão de artigos científicos obtidos por pesquisa bibliográfica, na base MEDLINE (PubMed: Cumulative Index Medicus), sem restrições quanto às datas de publicação recorrendo às seguintes equações booleanas:

- “periodontal disease AND systemic diseases”
- “(periodontitis OR gingivitis) AND (diabetes mellitus OR cardiovascular disease OR respiratory disease OR adverse pregnancy outcomes)”.

Para além da pesquisa bibliográfica obtida pelo método já descrito foram incluídos livros de textos e atlas de periodontologia. O critério de exclusão primária foram as línguas para além do português, inglês e espanhol. Também foram excluídos os artigos que apresentavam informação redundante àquela fornecida por artigos publicados nas revistas de maior impacto.



### 3. DESENVOLVIMENTO

A doença periodontal tem sido associada a doenças sistémicas [1,2,3] entre elas, doença cardiovascular,[4,5,6,7],alterações do metabolismo glucídico [8,9,19] e alterações no período gestacional. [11,12]

Os principais mecanismos que conferem plausibilidade biológica a relação entre a doença periodontal e as doenças extra orais são três.

O primeiro consiste na disseminação sistémica da bactérias de origem periodontal viáveis que escapando ao sistema retículo endotelial causam infeções secundárias à distância sempre que encontram condições para se multiplicarem e estabelecerem colónias.

O segundo mecanismo está relacionado com a disseminação sistémica de componentes bacterianos como os lipopolissacarídeos (LPS) da bactérias gram- que são libertados aquando da lise bacteriana. Esta substâncias imunogénicas vão despertar respostas inflamatórias nos tecidos do hospedeiro, em locais distantes causando doença inflamatória.

O terceiro e último mecanismo considerado refere-se à difusão de mediadores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina um beta (IL-1 $\beta$ ) que vão interagir com recetores celulares desencadeando respostas inflamatórias ou outras, como a redução da sensibilidade dos recetores insulínicos.

Uma alternativa ao sistema causa/efeito, cujos três principais mecanismos acabamos de descrever é a partilha de factores de risco comuns entre a doença periodontal e as doenças sistémica que lhe estão associadas. Nesta perspetiva a doença periodontal e as doenças sistémicas estão nos mesmo plano da relação causal sendo a associação entre ambas dependente de outros factores.

### 3.1. Doença Periodontal E Diabetes Mellitus

A diabetes Mellitus é uma doença metabólica, caracterizada por hiperglicémia.

Em 1985, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em aproximadamente 30 milhões o número de pessoas diabéticas. Este número aumentou para 135 milhões em 1995 e para 217 milhões em 2005.

Em 2006, a American Diabetes Association [13] definiu que os níveis normais da concentração plasmática de glicose deviam situar-se entre 70 e 99 mg/dl, níveis superiores indicariam graus variados de tolerância à glicose (pré-diabetes) e para valores superiores a 126mg/dl o indivíduo já poderia ser considerado diabético. Também classificou a doença diabética em dois tipos diabetes mellitus tipo 1 e a tipo 2:

A diabetes tipo 1 de etiologia auto-imune que geralmente se inicia na infância e resulta do deficit absoluto da produção de insulina necessitando, desde o seu início de insulina exógena para garantir a sobrevivência do doente.

A diabetes tipo 2 que, sendo a forma mais comum resulta de alterações do metabolismo da glicose, principalmente por redução da sensibilidade dos receptores insulínicos das células. Esta forma da doença manifesta-se sobretudo a partir da quarta década de vida e mais prevalente em pessoas obesas, durante grande parte do seu curso é controlável pelo tipo de alimentação, exercício físico e medicação. Nestes doentes o risco para complicações sistémicas e locais como as quais as doenças cardiovasculares, dificuldades de cicatrização, retinopatia diabética, neuropatia, nefropatia, infecções oportunistas e doença periodontal grave está aumentado, que se incrementa significativamente com o descontrolo metabólico.

A doença periodontal sendo uma inflamação crónica de origem infecciosa que promove a destruição de tecidos, geralmente com a formação de bolsas periodontais supra e infra-ósseas que constituem um interface para a difusão sistémica de mediadores da inflamação produzidos a nível periodontal, assim como de bactérias anaeróbias gram- e endotoxinas.

Evidência sugerem que os lipopolissacárideos(LPS)de origem periodontal, por intermédio dos recetores TLR-4 (toll-like receptors 4) vão ativar no sentido inflamatório os macrófagos circulantes induzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios interleucina um beta(L-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que por sua vez vai inibir a fosforilação dos recetores insulínicos, contribuindo para a criação dum estado de insulino-resistência aumentando os níveis glicémicos. Deste modo o estado hiperglicémico sustentado contribui para a elevação dos níveis de hemoglobica glicada H, principalmente da sua fração A1C, usada para avaliar o controlo metabólico.

Estudos epidemiológicos de diversos tipos utilizando diferentes parâmetros para caracterizar a doença periodontal (nível de aderência (NA), profundidade à sondagem (PS) e hemorragia pós-sondagem (HPS) e percentagem de perda óssea peri-radicular) têm demonstrada a existência de pior controlo metabólico, ou seja maior risco estatisticamente significativo de níveis mais elevados de HbA1C. Entre eles destacam-se [14,15,16], os quais o risco variou entre aproximadamente 4 e 14 vezes.

O estado de intolerância à glicose foi avaliado em estudos longitudinais publicados recentemente [15] e diferentes estudos permitiram constatar que indivíduos cujos valores de NA e PS aumentaram e viram a sua resistência à insulina aumentada de forma proporcional.

Estes achados são explicáveis pelos mecanismos biológicos referidos e indicam que os que os portadores de doença periodontal moderada a grave deveriam ser submetidos a tratamento periodontal adequado.



## 3.2. Doença Periodontal E Doença Cardiovascular

A doença periodontal pode provocar o aumento do risco de doenças cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, aterosclerose, entre outras doenças cardíacas coronárias.

Estas compartilham vários factores de risco como o tabagismo, diabetes, baixas condições socio-económicas, stress, fumo, idade. E semelhanças nos mecanismos patogénicos básicos como em células endoteliais, na coagulação sanguínea, metabolismo dos lípidos e nos monócitos.

As doenças cardiovasculares resultam frequentemente da arterosclerose, causada pela obstrução das artérias por trombos. Essa oclusão por trombos pode ser desencadeada por microorganismos presentes na placa de pacientes com doença periodontal, pois bactérias como *S.sanguis* e *P.gingivalis* podem promover fenómenos tromboembólicos agudos, devido às plaquetas circulantes que se agregam às mesmas, o que facilita as trombo-embolias.

Na 1ª fase da infecção periodontal, os lipopolissacarídeos e toxinas bacterianas são libertados e vão para a corrente sanguínea, dando origem a uma resposta inflamatória aguda [17], com recrutamento de leucócitos, vasodilatação, permeabilidade vascular e infiltração dos neutrófilos, que pode resultar em destruição óssea.

A relação entre a doença periodontal e complicações cardiovasculares pode ser tanto directa, pela translocação de microorganismos patogénicos na corrente sanguínea, ou indirecta, pela produção de mediadores inflamatórios na bolsa periodontal [18]. E muitos factores da inflamação e da hemostase, como o factor de von willbrand, a IL-6, TNF- $\alpha$ , fibrinogénio e proteína C são associados ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, pois os monócitos respondem os lipopolissacarídeos através da libertação desses mediadores inflamatórios, causam vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos, degradação do tecido conjuntivo e destruição óssea.

Em um estudo comprovou-se que tanto moléculas de adesão intercelular como moléculas de adesão de células vasculares estão associadas á formação de placas de ateroma [19]. E um estudo com 617 pacientes, a doença periodontal manifestou-se como fator de risco para aterosclerose com notável influência na formação de ateromas [20].

Os primeiros a relatar o impacto do tratamento periodontal na PCR, Usando o tratamento periodontal (raspagem e alisamento radicular) e antiinflamatórios não hormonais (flurbiprofeno), constataram que esses tratamentos podem reduzir os níveis séricos de PCR.[21]

Em um estudo em 201 pacientes, cujo objetivo foi analisar a associação entre a destruição periodontal e a doença arterial coronária, assim como a sua relação com o síndrome coronário agudo, teve como evidência que, a uma maior destruição periodontal, associa-se a maior severidade da doença coronária, e a infecção periodontal a uma maior precaridade do estado clínico cardíaco [22]

Um estudo confirmou a presença de quatro espécies patogênicas periodontais em pacientes com estenose carotídea: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *gingivalis* e *Prevotella intermedia* A Proteína C-reativa aparenta ter níveis elevados em pessoas com doença periodontal, e estudos recentes descobriram que os testes para esta proteína podem ser predictivos de desenvolvimento de doença cardíaca. [23]

Os resultados de estudos sobre a relação entre as doenças cardiovasculares e periodontais, deverão ser cautelosamente interpretados, pois existem diferentes definições da doença periodontal, gengivite ou periodontite assim como diferenças na extensão e gravidade da doença. Amostras pouco significativas e a duração dos estudos pode ser muito curta para ver os resultados significativos. Também seria necessário estudos em pacientes que já tiveram um episódio cardiovascular anterior para avaliar a probabilidade de eventos consequentes diminuírem.

### 3.3. Doença Periodontal e Parto Prematuro

O parto prematuro e o nascimento de bebês de baixo peso são problemas de saúde pública tanto em países desenvolvidos, como em desenvolvimento. Estas crianças têm problemas de desenvolvimento, riscos aumentados de anomalias, problemas respiratórios, neurológicos, além de elevados índices de mortalidade. Necessitam de cuidados intensivos, o que implica, elevados custos sociais e financeiros.

O nascimento prematuro de bebês com baixo peso corresponde a mais de 60% da mortalidade entre bebês sem anormalidades anatômicas ou cromossômicas congênitas. Além disso, bebês prematuros com baixo peso ou seja, menos de 2500g, apresentam maiores riscos de desenvolverem problemas respiratórios, neurológicos, cardiovasculares, metabólicos e comportamentais, assim como, déficit de atenção e hiperatividade [24].

Apesar do grande avanço da medicina, o nascimento de bebês prematuros continua um problema de saúde mundial. Atualmente, acredita-se que o parto prematuro é uma condição multifatorial, e os fatores de risco associados são o fumo, o álcool, baixo peso materno, baixo nível econômico, social e educacional, stress físico e fisiológico, uso de drogas, diabetes e infecções gênero urinárias. Esses fatores de riscos resultam em complicações maternas ou fetais com consequências que podem ser causadas pela reação inflamatória de certas infecções, entre elas a doença periodontal.

Esta relação foi abordada apenas recentemente, pois só em 1996, surgiram algumas evidências [25,26,27,28]. Estes autores concluíram que a relação é entre a doença periodontal e parto prematuro é positiva. E uma das hipóteses para essa associação é de que a doença periodontal é uma infecção crônica, que abriga variados microorganismos, estes podem desencadear uma infecção genito urinária, através da corrente sanguínea em indivíduos susceptíveis e aumentar assim o risco de parto prematuro.

Infecções do trato geniturinário podem desencadear a produção de lipossacarídeos e endotoxinas através de bactérias gram-negativas, estimulando a

síntese de citocinas no amnio. Estas citocinas, incluindo a interleucina-1, o fator de necrose tumoral e a interleucina 6, estimulam o aumento da produção de prostaglandinas no âmnio, que pode dar início a um trabalho de parto prematuro [26, 29].

A apoiar estas hipóteses ,num estudo de Offenbacher a taxa de prematuros com menos de 37 semanas foi mais alta em mães com doença periodontal de moderada a severa (28,6%) do que no grupo controle saudável (11,2%), e a taxa nos indivíduos com fenótipo intermediário foi de 19% [30]. E em outro estudo a taxa de prematuros com menos de 37 semanas foi mais alta nas mães com doença periodontal (5,2%) do que nas saudáveis (1,5%).[31]

Através de tratamentos como raspagem e alisamento radicular, raspagens e reforço na higiene oral mensais, em mulheres antes de 28 semanas de gestação, em que (18%) também receberam combinação de amoxicilina com metronidazol para periodontite agressiva. Verificou que, a incidência de partos prematuros foi significativamente menor no grupo que efetuou o tratamento periodontal (1,10%) do que no grupo controle não-tratado (6,38%,  $P=0,001$ ).[31]

Num estudo 368 mulheres foram submetidas a profilaxia, raspagens e alisamento, ou alisamento radicular com metronidazol (250mg três vezes ao dia por uma semana) entre as 21<sup>a</sup> e 25<sup>a</sup> semanas de gestação. Como resultado, a incidência de partos prematuros foi mais baixa nas mulheres que receberam raspagem e alisamento radicular (4.1% e 0.8%, respectivamente) quando comparado com aquelas do grupo da profilaxia (8.9% e 4.9%, respectivamente) ou com aquelas do grupo do alisamento radicular com metronidazol (12.5% e 3.3%, respectivamente). No entanto, nenhuma das diferenças atingiu significância estatística. [32]

## 4. CONCLUSÕES

Com base nas evidências atuais, podemos concluir que, a doença periodontal pode aumentar o risco para doenças sistémicas, pois existem mecanismos biológicos que suportam o papel da doença periodontal nessas situações, mas a infecção periodontal não pode ser apresentada como a causa mas sim, como um fator de risco e agravante dos efeitos adversos sistémicos.

Pesquisas futuras, irão aprofundar e consolidar o papel da doença periodontal na saúde sistémica. É possível que, as associações entre a doença periodontal e condições como o parto prematuro, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias sejam mais sustentadas através da medicina paradontal, com as suas novas perspectivas.

Embora sejam necessárias mais evidências científicas de tipo A1 parece que as acumuladas até agora são fortemente sugestivas de que a doença periodontal pode desencadear ou agravar doenças noutros tecidos e órgãos. Deste modo, parece-nos aceitável que os pacientes sistemicamente comprometidos e que sofrem de doença periodontal deveriam ser sujeitos a tratamento periodontal acompanhado de prevenção secundária.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. **DESTEFANO, F., ANDA, R. F., KAHN, H. S., WILLIAMSON, D. F. & RUSSELL, C. M.** (1993) *Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. British Medical Journal* 306, 688–691.
2. **GARCIA, R. I., KRALL, E. A. & VOKONAS, P. S.** (1998) *Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study. Annals of Periodontology* 3, 339–349.
3. **LINDEN, G. J., LINDEN, K., YARNELL, J., EVANS, A., KEE, F. & PATTERSON, C. C.** (2012) *All-cause mortality and periodontitis in 60–70-year-old men: a prospective cohort study. Journal of Clinical Periodontology* 39, 940–946.
4. **BAHEKAR, A. A., SINGH, S., SAHA, S., MOLNAR, J. & ARORA, R.** (2007) *The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. American Heart Journal* 154, 830–837.
5. **HUMPHREY, L. L., FU, R., BUCKLEY, D. I., FREEMAN, M. & HELFAND, M.** (2008) *Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. Journal of General Internal Medicine* 23, 2079–2086.
6. **FRIEDEWALD, V. E., KORNMAN, K. S., BECK, J. D., GENCO, R., GOLDFINE, A., LIBBY, P., OFFENBACHER, S., RIDKER, P. M., VAN DYKE, T. E. & ROBERTS, W. C.** (2009) *The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Journal of Periodontology* 80, 1021–1032.
7. **BUHLIN, K., MANTYLA, P., PAJU, S., PELTOLA, J. S., NIEMINEN, M. S., SINISALO, J. & PUSSINEN, P. J.** (2011) *Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. Journal of Clinical Periodontology* 38, 1007–1014.
8. **ALLEN, E. M., MATTHEWS, J. B., O' HALLORAN, D. J., GRIFFITHS, H. R. & CHAPPLE, I. L.** (2011) *Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. Journal of Clinical Periodontology* 38, 894–901

9. **IDE, R., HOSHUYAMA, T., WILSON, D., TAKAHASHI,K. & HIGASHI, T.** (2011) *Periodontal disease and incident diabetes: A seven-year study. Journal of Dental Research* 90, 41–46.
10. **PRESHAW, P. M., ALBA, A. L., HERRERA, D., JEPSEN,S., KONSTANTINIDIS, A., MAKRILAKIS, K. & TAYLOR,R.** (2012) *Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia* 55, 21–31
11. **CHAMBRONE, L., GUGLIELMETTI, M. R., PANNUTI, C.M. & CHAMBRONE, L. A.** (2011a) *Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. Journal of Clinical Periodontology* 38, 795–808.
12. **CHAMBRONE, L., PANNUTI, C. M., GUGLIELMETTI, M.R. & CHAMBRONE, L. A.** (2011b) *Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. Journal of Clinical Periodontology* 38, 902–914.
13. **AMERICAN** Diabetes Association. *osition Statement. Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. Diabetes CareP*, v. 29, p. S43-S48, 2006
14. **TAYLOR, G. W., BURT, B. A., BECKER, M. P., GENCO, R. J., SHLOSSMAN, M., KNOWLER, W. C. & PETTITT, D. J.** (1996) *Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with noninsulin- dependent diabetes mellitus. Journal of Periodontology* 67, 1085–1093.
15. **DEMMER RT, DESVARIEUX M, HOLTFRETER B et al** (2010) *Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). Diabetes Care* 33:1037–1043
16. **MORITA, T., YAMAZAKI, Y., MITA, A., TAKADA, K.,SETO, M., NISHINOUE, N., SASAKI, Y., MOTOHASHI,M. & MAENO, M.** (2010) *A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. Journal of Periodontology* 81, 512–519.
17. **CARRANZA A, LITTERIO MC, PRINCE PD, MAYER MA, INGARAMO PI, RONCO MT, ET AL.** **LIPOPOLYSACCHARIDIE(LPS)** *introduction of nitric oxide synthase-2 and cyclooxygenase-2 is impaired in fructose overloaded rats. Life Sci.*2010 Feb;88(7-8):307-13.

18. **BEHLE JH, PAPAPANOU PN.** *Periodontal infections and atherosclerotic vascular disease: an update. Int Dent J.2006 Aug; 56: 256-62.*
19. **GENCO R, OFFENBACHER S, J. Beck** *A doença periodontal e doença cardiovascular: epidemiologia e possíveis mecanismos. J Am Dent Assoc. 2002 Jun; 133 Suppl: 14S-22S. [ Ligações ]*
20. **BECK JD, ELTER JR, HEISS G, D COUPER, MAURIELLO SM, OFFENBACHER S.** *Relação da doença periodontal a artéria carótida espessura íntima-média: Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC). Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001 Nov; 21 (11) :1816-22*
21. **EBERSOLE JL, MACHEN RL, STEFFEN MJ, WILLMANN DE.** *Sistêmicos de fase aguda reagentes, proteína C-reativa e haptoglobina, na periodontite adulta. Clin. Immunol exp. 1997 fevereiro, 107 (2): 347-52.*
22. **GOTSMAN I, LOTAN C, SOLSKONE A, RASSOVSKY, PUGATSCH T, LAPIDUS L, et al.** *Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronay syndrome. J periodontal. 2007 May;78:849-58*
23. **HARASZTHY VI, ZAMBON JJ, TREVISAN M, ZEID M, GENCO RJ.** *Identificação de patógenos periodontais em placas de ateroma. J. Periodontol. 2000 Oct, 71 (10): 1554-60.*
24. **OFFENBACHER S, BOGGESS KA, MURTHA AP, JARED HL, LIEFF S, MCKAIG RG, MAURIELLO SM, MOSS KL, BECK JD.** *Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. Obstet Gynecol 2006: 107: 29–36.*
25. **OFFENBACHER, S. et al.** *Periodontal Infection as Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. J. Periodontol., Chicago, v. 67, n. 10, p. 1103-1113, Oct. 1996*
26. **OFFENBACHER, S.; JARED, H.L.; O'REILLY, P.G.; WELLS, S.R.; SALVI, G.E; LAWRENCE, H.P.; SOCRANSKY, S.S.; BECK, J.D.** *Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated with pregnancy complications. Ann. Periodontol., v. 3, p. 233-250, 1998.*



27. **DAVENPORT ES, WILLIAMS CE, STERNE JA, MURAD S, SIVAPATHASUNDRAMV, CURTIS MA.** *Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. J Dent Res 2002; 81: 313–318.*
28. **JEFFCOAT MK, GEURS NC, REDDY MS, CLIVER SP, GOLDENBERG RL, HAUTH JC.** *Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. J Am Dent Assoc 2001; 132:875–880*
29. **MEALEY, B.L.** *Influencie of periodontal infections on systemic health. Periodontology 2000, v. 21, p. 197-209, 1999.*
30. **OFFENBACHER S, BOGGESS KA, MURTHA AP, JARED HL, LIEFF S, MCKAIG RG, MAURIELLO SM, MOSS KL, BECK JD.** *Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. Obstet Gynecol 2006; 107: 29–36.*
31. **LOPEZ NJ, SMITH PC, GUTIERREZ J.** *Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. J Periodontol 2002; 73: 911–924*
32. **JEFFCOAT MK, HAUTH JC, GEURS NC, REDDY MS, CLIVER SP, HODGKINS PM, GOLDENBERG RL.** *Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. J Periodontol 2003; 74: 1214–1218*
33. **JANSSON et al.** *Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. Journal of clinical Periodontology, v.33, p. 408-414, 2006*
34. **SOUTHERLAND JH, TAYLOR GW, MOSS K, BECK JD, OFFENBACHER S.** *Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes and coronary artery disease. Periodontol 2000 2006;40:130-43*
35. **NOMA H, SAKAMOTOI, MOCHIZUKI H, TSUKAMOTO H, MINAMOTO A, FUNATSU H, et al.** *Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004;27:615*
36. **SOUTHERLAND JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S.** *Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes and coronary artery disease. Periodontol 2000 2006;40:130-43.*
37. **WRIGHT E COLS. WRIGHT HJ, CHAPPLE IL, Matthews JB.** *Levels of TGFβ1*

- in gingival crevicular fluid during a 21-day experimental model of gingivitis. Oral Dis 2003;9(2):88-94.*
38. **PAQUETTE DW, WILLIAMS RC.** Modulation of host inflammatory mediators as treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000 2000;24:239-52.*
39. **KINANE DF, SHIBA H, HART TC.** The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000 2005;39:91-117.*
40. **BARTOLD PM, NARAYANAN AS.** Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000 2006;40:29-49.*
41. **OLIVER, RC et al.** Diabetes--a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol, v.65, p. 530-853, 1994.*
42. **SALVI, G.E., YALDA, B., COLLINS, J.G, JONES, B.H., SMITH, F.W., ARNOLD RR, OFFENBACHER, S.** Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol, v.68, p. 127-135, 1997*
43. **SALVI, G.E., YALDA, B., COLLINS, J.G, JONES, B.H., SMITH, F.W., ARNOLD RR, OFFENBACHER, S.** Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol, v.68, p. 127-135, 1997*
44. **NISHIMURA, F, IWAMOTO, Y., SOGA, Y.** The periodontal host response qith diabetes. *Periodontol 2000, v. 43,p. 245-253, 2007.*
45. **YAO Z, YANG J, L PAN, CHEN Z.** Tratamento periodontal: Potencial para reduzir a morbidade cardiovascular e / o15. *Offenbacher S, Beck JD. Uma perspectiva sobre os potenciais benefícios cardioprotetores da terapia periodontal. Am Heart J. 2005 junho, 149 (6) :950-4. [ Ligações ]*
46. **BECK J, GARCIA R, G HEISS, VOKONAS PS, S.** Offenbacher Doença periodontal e doença cardiovascular. *J Periodontol. 1996 Oct, 67 (Suppl 10) :1123-37.*
47. **JOSHIPURA KJ, RIMM EB, DOUGLASS CW, TRICHOPOULOS D,**

- ASCHERIO A, WILLETT WC.** Saúde bucal e doença coronariana. *J Dent Res* 1996 setembro, 75 (9) :1631-6.
48. **SEINOST G, G WIMMER, SKERGET M, E THALLER, BRODMANN M, R GASSER,** et al. Tratamento Periodontal Melhora a disfunção endotelial em pacientes com periodontite severa. *Am Heart J.* 2005 junho, 149 (6) :1050-4.
49. **DESVARIEUX M, DEMMER RT, RUNDEK T, BODEN-ALBALA B, DR JACOBS JR, PAPANOU PN,** et al. Relação entre doença periodontal, perda de dentes, e placas de carótida: as infecções orais e Estudo de Epidemiologia Vascular Disease (INVEST). *Stroke.* 2003 Sep, 34 (9) :2120-5. [Ligações] u mortalidade. *Hipóteses de Med.* 2009 Jul, 73 (1): 33-5.
50. **YAO Z, YANG J, L PAN, CHEN Z.** Tratamento periodontal: Potencial para reduzir a morbidade cardiovascular e / o15. *Offenbacher S, Beck JD.* Uma perspectiva sobre os potenciais benefícios cardioprotetores da terapia periodontal. *Am Heart J.* 2005 junho, 149 (6): 950-4.
51. **STELZEL M, G CONRADS, PANKUWEIT S, MAISCH B, VOGT S, MOOSDORF R, ET al.** Detecção de *Porphyromonas gingivalis* DNA no tecido da aorta por PCR. *J. Periodontol.* 2002 Agosto; 73 (8): 868-70.
52. **SLADE GD, OFFENBACHER S, BEXK JD, HEISS G, PANKOW JS.** De fase aguda da resposta inflamatória à doença periodontal na população dos EUA. *Res Dent J.* 2000; 79h49min-57. [Pubmed: 10690660]
53. **WIMMER, G.; PIHLSTROM, B.L.** A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, v. 35, n. 8, p. 380-397, Aug.2008.
54. **OFFENBACHER, S; BOBETSI, Y.; BARROS, S.** Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *JADA*, v. 137, p. 7-13, 2006
55. **KRAMER, M.S.; SEGUIN, L.; LYDON, J.; GOULET, L.** Socio-economic disparities in pregnancy outcomes: why do the poor fare so poorly? *Pediatrics and Perinatal Epidemiology*, v. 14, p. 194-210, 2000.

56. **OFFENBACHER, S.; BECK, J.D.** *Periodontite: Um Fator de Risco Potencial para Nascimento Prematuro. I Simpósio Internacional de Medicina Bucal, Pensilvânia, v.1, p. 39-49, 2000.*
57. **MEALEY, B.L.** *Influence of periodontal infections on systemic health. Periodontology 2000, v. 21, p. 197-209, 1999.*
58. **THODEN VAN VELZEN SK, ABRAHAM-INPIJN L, MOORER WR.** *Placa bacteriana e doença sistêmica: Uma reavaliação do conceito de infecção focal J Clin Periodontol. 1984; 11 :209-20. [PubMed: 6368612]*
59. **HILLIER SL, J MARTIUS, KROHN M, N KIVIAT, HOLMES KK, ESCHENBACH DA.** *Um estudo de caso-controle de infecção chorioamionoc e chorioamionitis histológico em prematuridade. N Engl J Med. 1988; 319 :972-8. [PubMed: 3262199]*
60. **HEASMAN PA, LAUFFART BL, PRESHAW PM.** *Crevicular fluido níveis de prostaglandina em EZ-resistentes periodontite e periodontite adultos susceptíveis. J Clin Periodontol. 1998; 25 :1003-7. [PubMed: 9869350]*
61. **BRYAN S. MICHALOWICZ & ROBERT DURAND.** *Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. Periodontology 2000: Vol. 44, 2007, 103–112.*

## **6. ANEXOS**