

Artigo de revisão bibliográfica

—

Doença periodontal – Suscetibilidade genética e implicações sistémicas

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2013/2014

Carlos Manuel Ramos Albuquerque

Orientador: Doutor Asdrúbal Manuel Gonçalves Pinto

Coorientador: Doutor Rui Duarte Castro Moreira

Afiliação:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 PORTO, PORTUGAL



RESUMO

Introdução: A doença periodontal agrupa as doenças inflamatórias do periodonto, apresentando uma elevada prevalência e sendo classicamente valorizada pelas implicações locais resultantes da perda precoce de peças dentárias. Atualmente, a investigação periodontológica está focada na associação da periodontite com outras doenças sistêmicas e na implicação de fatores genéticos na sua etiopatogenia e relevantes no estabelecimento de perfis de suscetibilidade. Os numerosos estudos existentes reforçam a importância de ambos os aspectos, mas não permitem tirar conclusões definitivas. **Objetivos:** Este trabalho procura fazer uma revisão sistemática dos estudos existentes acerca da associação da periodontite com as doenças sistêmicas, e paralelamente sobre a base genética definidora de suscetibilidade para a doença, procurando clarificar até que ponto estes fatores genéticos contribuem também para a associação às doenças sistêmicas. **Metodologia:** Foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados eletrónicas *online* (*Pubmed* e *HighWire*) e consultando as revistas de referência na área da periodontologia. **Resultados:** A evidência atual permite afirmar a existência de associação da periodontite com diversas doenças sistêmicas, principalmente com doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e complicações obstétricas. No entanto, não existe consenso quanto aos mecanismos implicados e também não se demonstrou uma relação causal entre patologias. Paralelamente, é clara a existência de uma base genética relevante na suscetibilidade para a periodontite e, apesar de não existir consenso quanto aos polimorfismos envolvidos, destacam-se aqueles presentes em genes com papel na regulação da resposta inflamatória, alguns dos quais também já implicados na suscetibilidade para as outras doenças sistêmicas às quais a periodontite se associa. **Conclusões:** Assim, a evidência científica existente permite-nos reforçar a importância da periodontite pela sua associação às doenças sistêmicas, afirmar a existência de fatores genéticos que determinam perfis de suscetibilidade e sustentar a possibilidade destes fatores genéticos serem um dos mecanismos para a associação entre as doenças.

Palavras-chave: Doença periodontal; periodontite; suscetibilidade genética; polimorfismos genéticos; implicações sistêmicas; doenças cardiovasculares; diabetes mellitus; complicações obstétricas

ABSTRACT

Introduction: Periodontal disease refers to a group of inflammatory diseases in the periodontium, which are characterized by a high prevalence and have a recognized extremely negative impact on health due to the premature teeth loss. Currently, periodontal research is focused in two main topics, namely the association of periodontitis with systemic diseases and the involvement of genetic factors in its pathogenesis which are relevant to define susceptibility profiles. Numerous previous studies reinforce the importance of both topics, but remain inadequate to draw definitive conclusions. **Objectives:** This paper aims to make a systematic review about the association of periodontitis with systemic diseases, and simultaneously about the genetic basis of disease susceptibility, trying to clarify the possible contribute of these genetic factors to the association with systemic diseases. **Methods:** It was performed an extensive literature search using online electronic databases (*PubMed* and *HighWire*) and recurring to the reference journals in the periodontology field. **Results:** Current evidence allows us to state the existence of an association of periodontitis with various systemic diseases, mainly cardiovascular diseases, diabetes mellitus and obstetric complications. However, there is no consensus on the involved mechanisms and it is not demonstrated a causal relationship between diseases. Similarly, it is clear that there is a significant genetic basis on the periodontitis susceptibility and, although there is no consensus regarding which polymorphisms are involved, gain relevance those present in genes responsible for molecules with a role in immunoregulation, some of them also implicated in susceptibility to other systemic diseases associated with periodontitis. **Conclusions:** Thus, existing scientific evidence allows us to reinforce the importance of periodontitis due its association with systemic diseases, to affirm the existence of genetic factors which determine susceptibility profiles and to sustain the hypothesis that these genetic factors are one of the mechanisms for the association between diseases.

Keywords: periodontal disease; periodontitis; genetic susceptibility; genetic polymorphisms; systemic implications; cardiovascular diseases; diabetes mellitus; obstetric complications

ÍNDICE

RESUMO	I
ABSTRACT	II
ÍNDICE	III
ÍNDICE DE FIGURAS	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. DOENÇA PERIODONTAL	1
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA	1
1.1.2. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA PERIODONTITE	2
1.1.3. FATORES ETIOLÓGICOS	2
1.1.4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	2
1.2. OBJETIVOS	4
1.3. METODOLOGIA	5
2. ASSOCIAÇÃO DA PERIODONTITE COM OUTRAS DOENÇAS SISTÉMICAS	5
2.1. ASSOCIAÇÃO COM AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	6
2.2. ASSOCIAÇÃO COM A DIABETES MELLITUS	8
2.3. ASSOCIAÇÃO COM AS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS	10
2.4. ASSOCIAÇÃO COM A ARTRITE REUMATOIDE	11
2.5. OUTRAS ASSOCIAÇÕES RELEVANTES	11

2.5.1. ASSOCIAÇÃO COM A PNEUMONIA.....	11
2.5.2. ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	12
2.5.3. ASSOCIAÇÃO COM AS DOENÇAS ONCOLÓGICAS.....	12
3. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA EM PERIODONTOLOGIA.....	13
3.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS.....	15
3.1.1. INTERLEUCINA-1 (IL-1).....	16
3.1.2. FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF- α).....	17
3.1.3. INTERLEUCINA-6 (IL-6).....	17
3.1.4. INTERLEUCINA-10 (IL-10).....	18
3.1.5. METALOPROTEINASES DA MATRIZ (MMPs).....	18
3.1.6. RECETORES Toll-like (TLRs).....	19
4. PAPEL DA GENÉTICA NA ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS SISTÉMICAS.....	20
5. CONCLUSÕES E ORIENTAÇÕES FUTURAS.....	22
6. AGRADECIMENTOS.....	22
7. BIBLIOGRAFIA.....	23

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. DOENÇA PERIODONTAL	1
<i>Figura 1– Fisiopatologia da periodontite</i>	<i>3</i>
2. ASSOCIAÇÃO DA PERIODONTITE COM OUTRAS DOENÇAS SISTÉMICAS	5
2.1. ASSOCIAÇÃO COM AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	6
<i>Figura 2– Mecanismos para a associação com as doenças cardiovasculares</i>	<i>7</i>
2.2. ASSOCIAÇÃO COM A DIABETES MELLITUS	8
<i>Figura 3– Mecanismos para a associação com a diabetes mellitus</i>	<i>9</i>
2.3. ASSOCIAÇÃO COM AS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS	10
<i>Figura 4– Mecanismos para a associação com as complicações obstétricas</i>	<i>10</i>
3. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA EM PERIODONTOLOGIA	13
<i>Figura 5– Complexidade dos mecanismos fisiopatológicos da periodontite</i>	<i>13</i>
<i>Figura 6– Suscetibilidade genética em periodontologia</i>	<i>14</i>
3.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS	15
<i>Figura 7– Single nucleotide polymorphisms (SNPs)</i>	<i>15</i>
4. PAPEL DA GENÉTICA NA ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS SISTÉMICAS	20
<i>Figura 8– Modelo explicativo do papel dos SNPs</i>	<i>21</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

A – Adenina

SNPs – *Single nucleotide polymorphisms*

AAP – American Academy of Periodontology

T – Timina

ADN – Ácido desoxirribonucleico

TLRs - Recetores *toll-like*

AHA – American Heart Association

TNF- α – Fator de necrose tumoral- α

AR – Artrite reumatoide

C – Citosina

CDC – Centers for Disease Control

DM – Diabetes mellitus

EUA – Estados Unidos da América

G – Guanina

HDL – High Density Lipoprotein

HSP60 – Heatshock protein 60

IL-1 – Interleucina-1

IL-10 – Interleucina-10

IL-6 – Interleucina-6

LPS – Lipopolissacarídeo

MMPs – Metaloproteinases da matriz

1. INTRODUÇÃO

Os avanços recentes na medicina têm alterado substancialmente a forma como entendemos as doenças assim como muitos dos conceitos clássicos existentes, em termos de etiopatogenia e de abordagem terapêutica de muitas doenças. Dois dos aspectos mais relevantes correspondem à possibilidade de traçar perfis de suscetibilidade, através dos quais será possível praticar uma medicina mais personalizada e melhor adaptada a cada indivíduo, e à descompartimentação das doenças, reconhecendo e dando relevância às suas implicações sistêmicas e múltiplas inter-relações (Hamburg and Collins, 2010; Barabási et al., 2011). A doença periodontal é um exemplo claro onde estes dois aspectos parecem ser de enorme importância e sobre os quais se tem debruçado a quase totalidade da investigação recente nesta área científica.

1.1. DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é uma designação alargada para o espectro de doenças inflamatórias que atingem o periodonto, o qual constitui o conjunto de estruturas que suportam as peças dentárias (gengiva, cemento, ligamento periodontal e osso alveolar) (Armitage, 1999). Dentro desta designação generalista e focando-nos apenas nas doenças induzidas pela placa bacteriana, podemos subdividir em gengivite, que inclui as formas moderadas e potencialmente reversíveis de doença, e em periodontite, que agrupa as apresentações mais agressivas de doença e que implicam quase sempre lesão irreversível dos tecidos periodontais (Armitage, 2004; Slots, 2013).

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

As doenças periodontais estão muito mal caracterizadas em termos epidemiológicos principalmente pela falta de uniformidade nos critérios aplicados pelos diferentes estudos (Dye, 2012; Baelum and López, 2013). No entanto, é consensual a sua elevada prevalência estimando-se que até cerca de 90% da população mundial apresenta algum grau de doença (Pihlstrom et al., 2005). Relativamente à periodontite, um estudo recente nos EUA concluiu também a sua elevada prevalência, mostrando a sua ocorrência que cerca de 50% dos indivíduos com mais de 30 anos de idade (Eke et al., 2012).

1.1.2. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA PERIODONTITE

A classificação proposta no *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions* (1999) distingue as principais formas de periodontite em periodontite crónica e periodontite agressiva (Armitage, 1999; Armitage, 2004). A distinção baseia-se em vários fatores clínicos, nomeadamente a idade de início, a taxa de progressão, o padrão de destruição, o grau de inflamação e a quantidade de placa e cálculo acumulados (Armitage et al., 2010). Em cada uma destas formas poderemos subclassificar em doença localizada ou generalizada, consoante atingir menos ou mais de 30% dos sítios analisados, e também classificar em leve, moderada ou grave, considerando uma perda de ligação de 1-2, 3-4 ou ≥ 5 mm, respetivamente (Armitage, 1999; Armitage, 2004).

Em 2007, o *Centers for Disease Control (CDC)* e a *American Academy of Periodontology (AAP)* apresentaram uma outra proposta de classificação, a utilizar em estudos epidemiológicos, baseando-se na avaliação das bolsas periodontais e perda de ligação. Os critérios de diagnóstico propostos incluem ≥ 2 medições inter-proximais com perda de ligação ≥ 4 mm ou profundidade de sulco ≥ 5 mm. Segundo esta proposta, a gengivite não era considerada, não era feita a divisão entre periodontite crónica e agressiva e a idade deixava de ser fator de diagnóstico (Page and Eke, 2007). Em 2010, esta classificação foi novamente readaptada, reintroduzindo-se a designação periodontite agressiva para indivíduos com menos de 35 anos de idade (Demmer and Papapanou, 2010).

1.1.3. FATORES ETIOLÓGICOS

O consenso atual é de que a sua etiopatogenia e apresentação clínica resulta da interação dinâmica e complexa entre o estímulo desencadeado por várias bactérias periodontopatogénicas [bacilos gram-negativos anaeróbios / aeróbios facultativos, principalmente o *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* e a *Porphyromonas gingivalis*] e várias espécies de herpesvirus (citomegalovírus, herpes simplex e vírus Epstein-Barr) com a resposta imunitária (inata e adquirida) do hospedeiro, sob a influência de diversos fatores ambientais e fatores de suscetibilidade genética (Dentino et al., 2013; Slots, 2013).

1.1.4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A acumulação de bactérias periodontopatogénicas no sulco gengival constitui o estímulo inicial que desencadeia a resposta inflamatória e os mecanismos de defesa imunitária do

hospedeiro. Após reconhecimento dos antígenos e produtos bacterianos [lipopolissacarídeo (LPS) e peptidoglicanos] pelos recetores *toll-like* (TLRs) das células do hospedeiro, são recrutadas e ativadas as várias células de defesa (neutrófilos, linfócitos e macrófagos) com produção de mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e várias enzimas proteolíticas, nomeadamente as metaloproteínases, com consequente lesão dos tecidos periodontais. Se a resposta desencadeada não consegue eliminar adequadamente o estímulo microbiano, estabelece-se um processo inflamatório crónico com degradação progressivamente mais extensa dos tecidos periodontais, incluindo reabsorção de osso alveolar (Kinane et al., 2003; Kinane et al., 2011) (**Figura 1**).

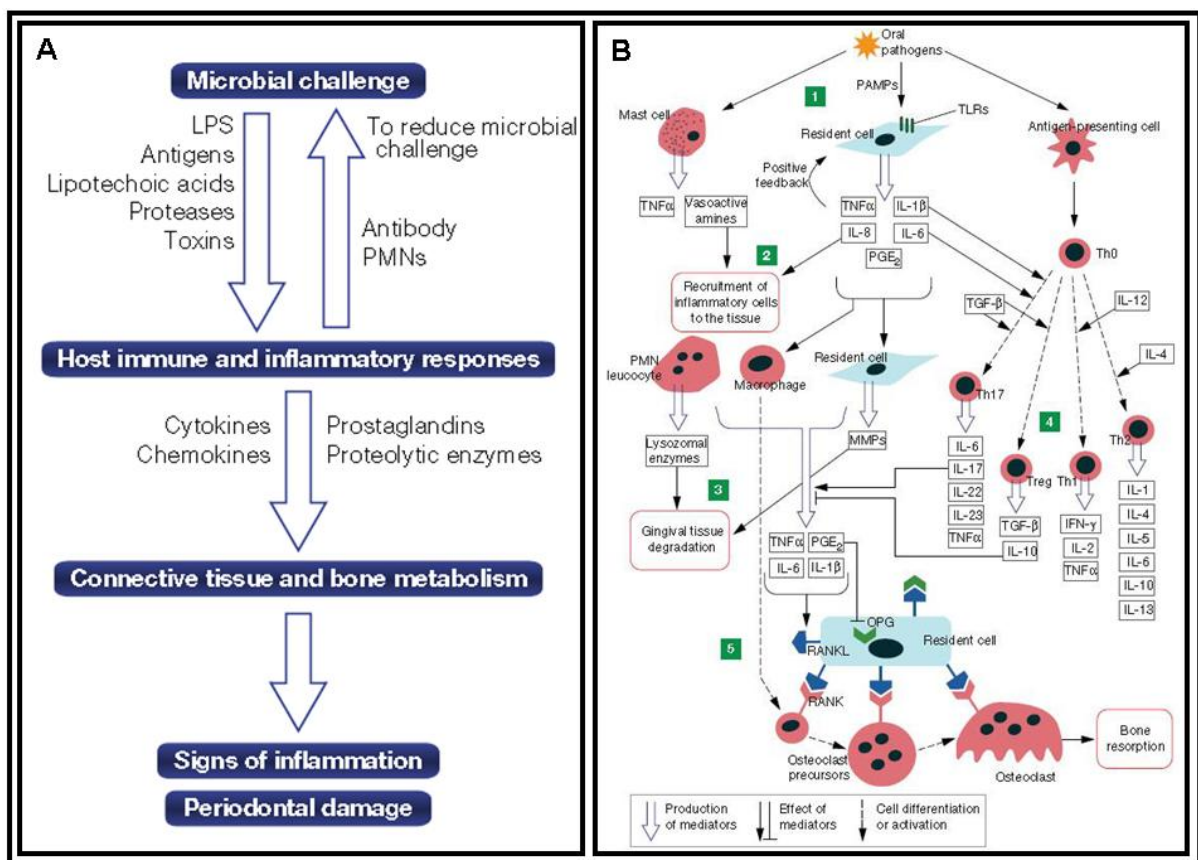


Figura 1 – Fisiopatologia da periodontite. (A): A lesão periodontal resulta essencialmente da resposta do hospedeiro ao estímulo microbiano; (B): Complexidade de elementos celulares, mediadores inflamatórios e outras moléculas envolvidas (Adaptado de Yucel-Lindberg and Båge, 2013).

Dentro da etiologia multifatorial ganham relevância os fatores de suscetibilidade genética. Estes fatores genéticos correspondem a múltiplas variações genéticas em moléculas envolvidas na regulação da resposta inflamatória, as quais terão um papel determinante na

iniciação, progressão e contenção da doença. Assim, esta variabilidade genética justificará, pelo menos parcialmente, o porquê de diferentes indivíduos apresentarem diferentes níveis de suscetibilidade ou de resistência à doença (Yoshie et al., 2007; Zhang et al., 2011; Laine et al., 2012). Apesar de ser consensual a existência de uma base genética importante a contribuir para a expressão da doença e de existirem vários genes candidatos que a possam suportar, os diversos estudos existentes não permitem ainda tirar conclusões definitivas quanto aos polimorfismos envolvidos (Laine et al., 2012).

A evidência científica atual também demonstra a existência de uma associação significativa entre a periodontite e diversas doenças sistêmicas, a qual parece ser resultado de vários mecanismos fisiopatológicos, nomeadamente por ação direta da infecção, pelo estado inflamatório sistêmico e por mimetização molecular (Kim and Amar, 2006; Cullinan and Seymour, 2013). No entanto, algumas críticas foram sendo apontadas a estes resultados, pondo em causa a sua validade pelo inadequado controlo de vários fatores confundidores, como é o caso do tabaco, que é simultaneamente fator de risco para a periodontite e as várias doenças sistêmicas (Hujoel et al., 2002; Spiekerman et al., 2003). Ainda assim, existe evidência que o tratamento periodontal é benéfico para reduzir o risco cardiovascular e garantir uma gravidez sem intercorrências (Ying et al., 2011; Armitage, 2013). Por tudo isto é fundamental continuar a reunir a evidência existente para podermos avaliar adequadamente essa possível associação entre a periodontite e as várias doenças sistêmicas (Slots, 2013).

1.2. OBJETIVOS

Assim, considerando a importância clínica da periodontite, nomeadamente pela sua elevada prevalência e expressão sistêmica, e a relevância de poder traçar perfis de suscetibilidade genética, os objetivos principais deste trabalho de revisão bibliográfica são:

- 1) Sistematizar a informação existente relativamente à associação entre a periodontite e as várias doenças sistêmicas, procurando clarificar quais os mecanismos fisiopatológicos propostos para essa associação;
- 2) Compreender a base genética da periodontite, dando relevância aos polimorfismos genéticos mais estudados e para os quais foi demonstrado um papel importante na fisiopatologia da doença, nomeadamente na regulação da resposta inflamatória;

3) Perceber até que ponto esses polimorfismos genéticos com papel relevante na regulação da resposta inflamatória também contribuem para a associação com as outras doenças sistêmicas.

1.3. METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi feita uma extensa pesquisa bibliográfica através de duas bases de dados eletrônicas *online* [PubMed e HighWire] procurando identificar todos os artigos relevantes sobre esta temática. Esta pesquisa foi realizada utilizando como palavras-chave: “*periodontal disease*”, “*periodontitis*”, “*genetic polymorphisms*”, “*systemic implications*”, “*cardiovascular disease*”, “*diabetes mellitus*” e “*adverse pregnancy outcomes*”. Adicionalmente foi feita uma pesquisa direcionada para as revistas de referência na área da periodontologia, nomeadamente “*Journal of Periodontology*”, “*Periodontology 2000*”, “*Journal of Clinical Periodontology*”, e “*Journal of Periodontal Research*”. Todos os artigos publicados até março de 2014 foram analisados tendo sido selecionados 202 artigos, os quais foram utilizados na elaboração deste trabalho de revisão bibliográfica.

2. ASSOCIAÇÃO DA PERIODONTITE COM OUTRAS DOENÇAS SISTÊMICAS

A preocupação relativamente à associação entre a periodontite e outras doenças sistêmicas começou a ganhar relevância com dois trabalhos publicados em 1989 que identificaram a má higiene oral como um fator de risco para a doença coronária e acidentes vasculares cerebrais (Mattila et al., 1989; Syrjänen et al., 1989). Posteriormente, vários trabalhos foram desenvolvidos, com a periodontite a ser associada ao risco acrescido de doenças cardiovasculares (Destefano et al., 1993; Beck et al., 1996; Scannapieco et al., 2003a; Kepschull et al., 2010; Buhlin et al., 2011), diabetes mellitus (Grossi and Genco, 1998; Taylor, 2001; Ide et al., 2011; Preshaw et al., 2012), complicações obstétricas (partos prematuros/baixo peso à nascença) (Offenbacher et al, 1996; Scannapieco et al., 2003b; Matevosyan, 2011), problemas pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crónica e pneumonia) (Scannapieco et al., 2003c), pré-eclâmpsia (Boggess et al., 2003), insuficiência

renal crônica (Fisher et al., 2008; Pradeep et al., 2011), infertilidade (Hart et al., 2012) e vários tipos de neoplasias (Meyer et al., 2008; Michaud et al., 2008).

2.1. ASSOCIAÇÃO COM AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A associação com as doenças cardiovasculares é aquela que mais tem sido estudada e consequentemente aquela para a qual existe maior evidência científica (Bahekar et al., 2007; Cullinan and Seymour, 2013; Tonetti and Van Dyke, 2013).

A aterosclerose é atualmente vista como uma doença predominantemente inflamatória de expressão sistêmica e natureza multifatorial, sendo que a inflamação é um elemento central em todas as fases do processo aterosclerótico. A lesão endotelial inicial promove a migração focal de monócitos/macrófagos e outras células inflamatórias com liberação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, gerando-se uma resposta inflamatória crônica favorável à autoperpetuação (Libby et al., 2002). Paralelamente, vários trabalhos demonstraram a importância que as infecções crônicas poderão ter no processo aterosclerótico, nomeadamente por indução de um estado inflamatório sistêmico e de fenómenos de autoimunidade (Kiechl et al., 2001; Ayada et al., 2007). Assim, a ação dos micro-organismos é exercida diretamente nas lesões ateroscleróticas e também ao promoverem o aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (Leinonen and Saikku, 2002).

Neste contexto, a periodontite pelo seu caráter inflamatório crônico parece estar associada a um risco cardiovascular acrescido (Spahr et al., 2006). A bacteriemia e o estado inflamatório sistêmico associados à periodontite são fatores importantes quer na iniciação da lesão endotelial, quer na potenciação do processo inflamatório na parede vascular (Desvarieux et al., 2005; Mustapha et al., 2007; Kepschull et al., 2010) (**Figura 2**). A severidade do processo inflamatório modulada pela variabilidade genética individual determina os níveis circulantes das citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que secundariamente estão associados ao risco cardiovascular (Cullinan and Seymour, 2013). Além disso, vários estudos demonstraram a presença de bactérias periodontopatogénicas nas placas de aterosclerose (Haraszthy et al., 2000; Taylor-Robinson et al., 2002; Fiehn et al., 2005; Gaetti-Jardim et al., 2009; Reyes et al., 2013), tendo sido demonstrado *in vitro* que estas bactérias possuem a capacidade de invadir as células

endoteliais, induzindo um efeito procoagulante e promovendo a agregação das lipoproteínas de baixa densidade (Dorn et al., 1999; Schenkein et al., 2000; Miyakawa et al., 2004; Roth et al., 2006). Em modelos animais também se demonstrou que a presença destas bactérias acelera a aterosclerose (Li et al., 2002; Lalla et al., 2003; Gibson et al., 2006), sendo que níveis elevados de anticorpos contra elas demonstraram ser um predictor importante de risco cardiovascular (Lund Håheim et al., 2008). Os herpesvirus (citomegalovírus, herpes simplex e vírus Epstein-Barr) associados à periodontite também podem ser um dos fatores importantes neste processo (Slots, 2010). Outros mecanismos propostos para esta associação incluem a possível interferência no metabolismo lipídico, com redução do efeito anti-inflamatório protetor das lipoproteínas HDL, e o mimetismo molecular / resposta imunitária cruzada (Vilkuna-Rautiainen et al., 2006; Leishman et al., 2012).

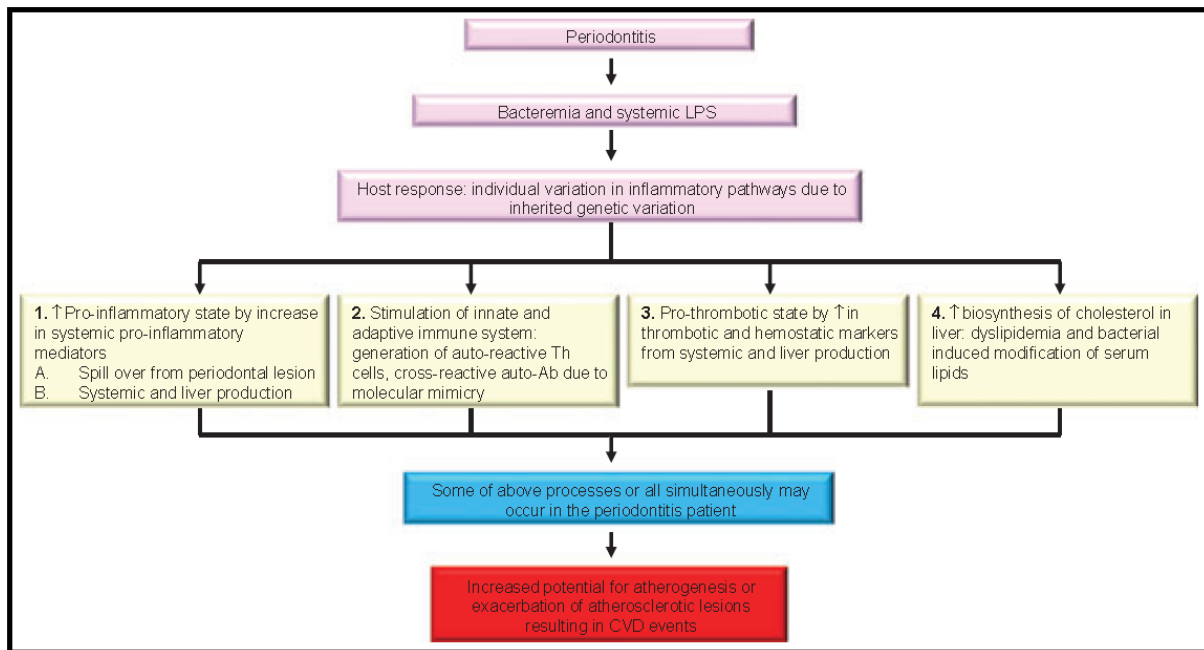


Figura 2 – Mecanismos para a associação com as doenças cardiovasculares. Vários mecanismos fisiopatológicos apontados como contributores nesta associação, evidenciando o papel central do processo inflamatório e da influência genética subjacente (Adaptado de Schenkein and Loos, 2013).

A suportar o mecanismo de mimetismo molecular, parece existir uma homologia estrutural importante entre proteínas (GroEL) expressas por várias bactérias periodontopatogénicas, nomeadamente a *Porphyromonas gingivalis* e o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, e algumas proteínas de choque térmico (HSP60) expressas no endotélio lesado, sugerindo uma imunoreatividade cruzada (Ford et al., 2005; Cullinan and Seymour, 2013), que já foi

demonstrada em doentes com periodontite crónica (Tabeta et al., 2000; Leishman et al., 2012). Finalmente, existem alguns estudos que demonstram o decréscimo dos marcadores inflamatórios sistémicos após terapêutica periodontal, e conseqüentemente o benefício desta na redução do risco cardiovascular (D’Aiuto et al., 2004; Seinost et al., 2005; Elter et al., 2006; Tonetti et al., 2007).

A *American Heart Association (AHA)* publicou recentemente um artigo onde define a sua posição relativamente a este assunto, afirmando que de facto existe uma associação entre a periodontite e a doença aterosclerótica, bem como o benefício da terapêutica periodontal para reduzir a inflamação sistémica e a disfunção endotelial (Lockhart et al., 2012; D’Aiuto et al., 2013). Esta revisão da AHA permite afirmar a existência de associação mesmo após controlar todos os fatores confundidores resultantes do facto da periodontite partilhar com as doenças cardiovasculares muitos dos fatores de risco (Lockhart et al., 2012). No entanto, a evidência existente não permite afirmar uma relação causal entre as duas patologias, nem a modificação do prognóstico a longo prazo pela aplicação da terapêutica periodontal (Lockhart et al., 2012; D’Aiuto et al., 2013).

2.2. ASSOCIAÇÃO COM A DIABETES MELLITUS

A associação entre periodontite e diabetes mellitus (DM) é conhecida desde há muito tempo, sendo que é uma associação bidirecional, ou seja, a diabetes é um fator modificador da periodontite ao mesmo tempo a periodontite é uma complicação da diabetes (Løe, 1993; Lalla and Papapanou, 2011; Cullinan and Seymour, 2013; Chapple and Genco, 2013). Vários estudos demonstram a maior prevalência da periodontite em diabéticos, assim como uma maior agressividade e extensão da doença (Khader et al., 2006; Taylor et al., 2013). Os mecanismos fisiopatológicos implicados parecem ser resultado da hiperglicemia crónica que resulta numa função diminuída dos macrófagos e neutrófilos, na acumulação dos produtos finais de glicosilação avançada na vasculatura periodontal e na cicatrização dificultada, que pode interferir no padrão de atividade/quiescência da doença (Preshaw et al., 2007; Graves et al., 2007). No sentido inverso, existem também evidências que a presença concomitante de periodontite dificulta o controlo glicémico em diabéticos, aumentando conseqüentemente o risco de outras complicações da diabetes (Saremi et al., 2005; Shultis et al., 2007; Borgnakke et al., 2013).

Os mediadores pró-inflamatórios como a IL-1, a IL-6 e o TNF- α , cujos níveis estão aumentados em ambas as doenças, representam um elo de ligação fundamental (Shoelson et al., 2006; Preshaw et al., 2007; Taylor et al., 2013) (**Figura 3**). A variabilidade inter-individual que parece existir na associação entre estas doenças resulta do contributo partilhado de vários fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (Taylor et al., 2013). Assim, ganha relevância uma possível suscetibilidade genética comum para ambas as doenças e que determinaria os níveis de expressão destas citocinas potenciadoras da resposta inflamatória (Soskolne and Klinger, 2001; Preshaw et al., 2007).

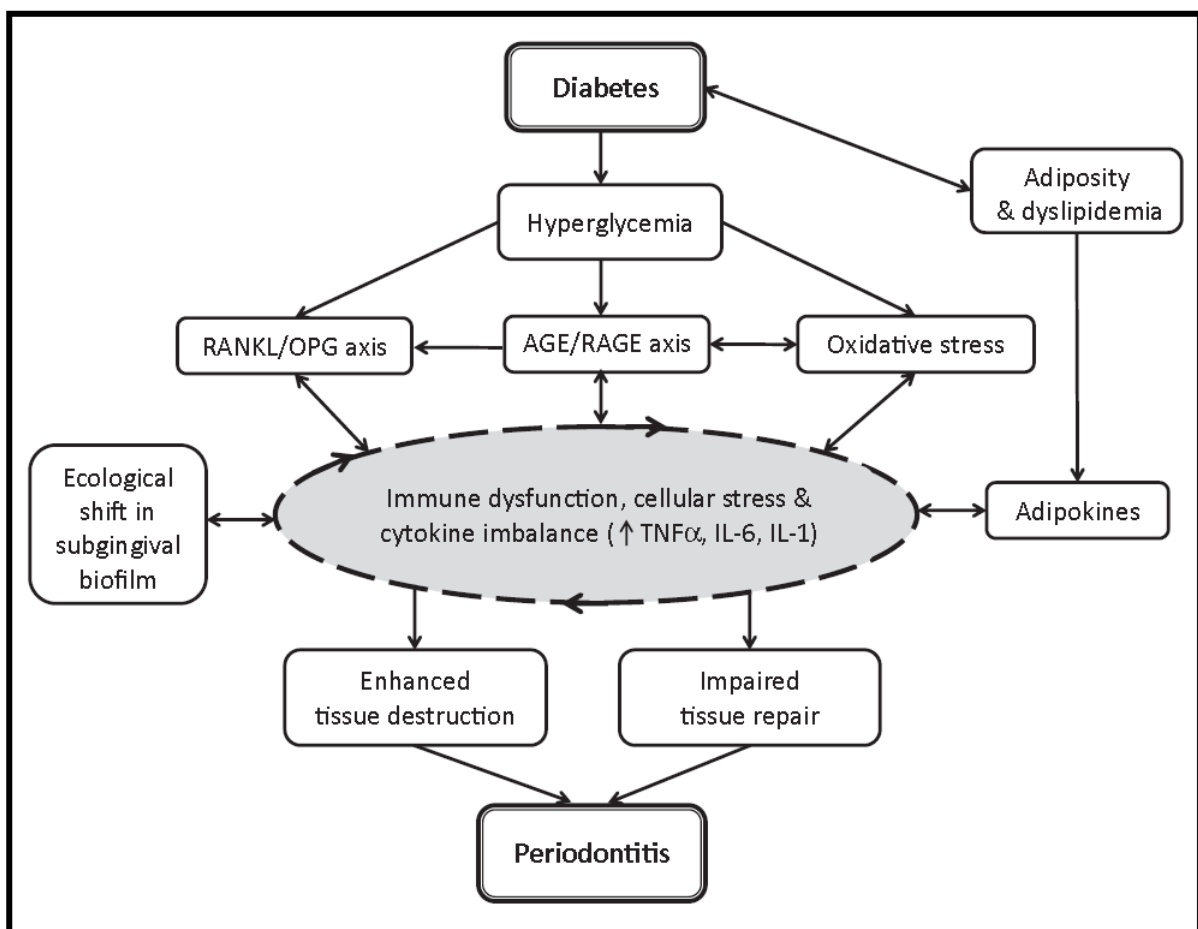


Figura 3 – Mecanismos para a associação com a diabetes mellitus. Enorme complexidade dos mecanismos fisiopatológicos propostos, onde ganham papel central os mediadores inflamatórios e outras moléculas envolvidas na imunoregulação (Adaptado de Taylor et al., 2013).

A aplicação de terapêutica periodontal está associada a uma redução da hemoglobina A1c, o que corrobora um melhor controlo metabólico resultante do controlo da periodontite (Darré et al., 2008; Teeuw et al., 2010; Engebretson and Kocher, 2013). Apesar da inexistência de uma

evidência inequívoca, esta melhoria no controlo metabólico parece ser suficiente para ter um impacto significativo na redução das complicações microvasculares da diabetes e da mortalidade associada (Simpson et al., 2010).

2.3. ASSOCIAÇÃO COM AS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

As infeções maternas associadas a estados inflamatórios sistêmicos, onde podemos incluir a periodontite, parecem contribuir para um maior risco de complicações obstétricas, nomeadamente partos prematuros e baixo peso à nascença. Várias meta-análises e revisões sistemáticas recentes reafirmam a associação da periodontite com estas complicações (Vergnes et al., 2007; Xiong et al., 2007; Chambrone et al., 2011; Ide and Papapanou, 2013; Madianos et al., 2013). Um dos mecanismos implicados parece resultar dos níveis elevados de citocinas circulantes, os quais parecem interferir com a viabilidade placentária (McGregor et al., 1988; Madianos et al., 2013) (**Figura 4**). Para além disso, alguns trabalhos também demonstraram a presença de micro-organismos periodontopatogénicos no líquido amniótico de mulheres com periodontite e verificou-se uma correlação entre a severidade da periodontite e o risco de partos prematuros (Bearfield et al., 2002; Lin et al., 2007; Madianos et al., 2013).

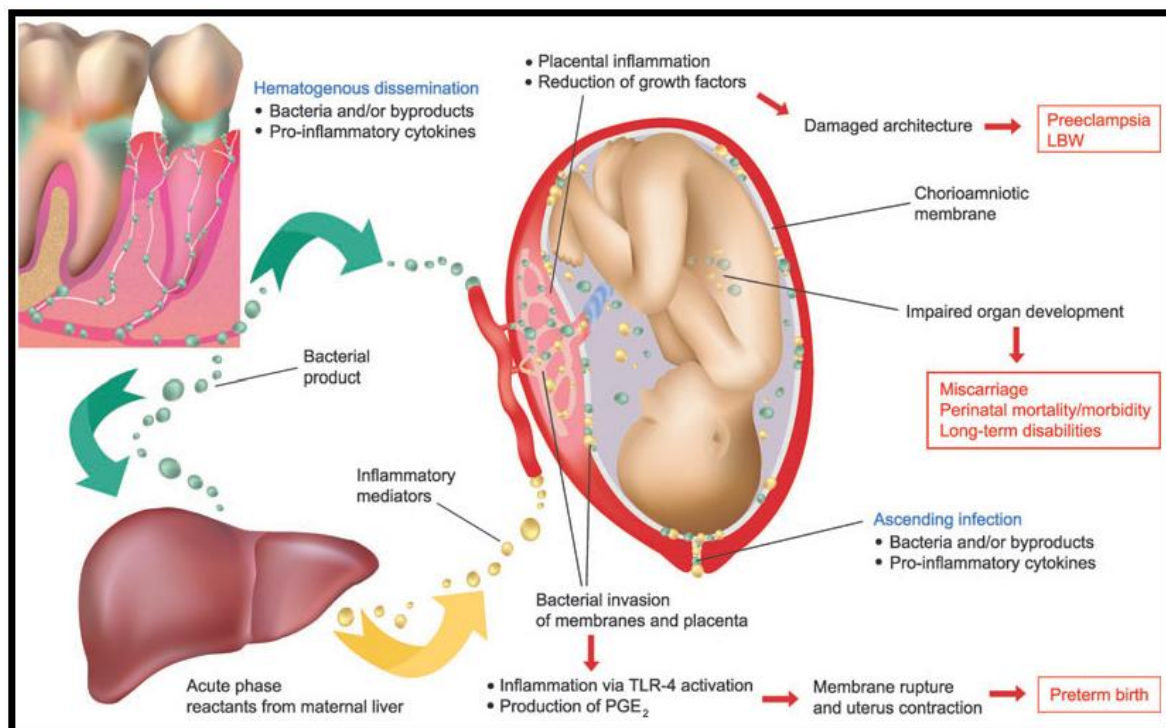


Figura 4 – Mecanismos para a associação com as complicações obstétricas. Papel partilhado dos agentes microbianos e dos mediadores inflamatórios (Adaptado de Madianos et al., 2013).

Vários trabalhos procuraram determinar se existe benefício do tratamento periodontal em mulheres em risco de complicações obstétricas, e apesar de não existir consenso dos vários estudos (Michalowicz et al., 2013), parece ser boa prática aplicar estratégias preventivas nestas mulheres (George et al., 2011; Kim et al., 2012; Sanz and Kornman, 2013).

2.4. ASSOCIAÇÃO COM A ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo com uma distribuição sistêmica mas com envolvimento predominante das estruturas articulares e periarticulares (Aletaha et al., 2010). Muitos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na AR são semelhantes aos descritos para a periodontite crônica (de Pablo et al., 2009). O consumo de tabaco é também um fator de risco importante em ambas as patologias (Klareskog et al., 2009). Alguns trabalhos demonstraram uma associação entre a periodontite e a AR (Pischon et al., 2008; de Pablo et al., 2009), assim como a melhoria clínica da AR após terapêutica instituída para a periodontite (Ortiz et al., 2009). No entanto, a validade de alguns destes trabalhos tem sido questionada e são necessários mais estudos para suportar essa evidência (Linden et al., 2013).

2.5. OUTRAS ASSOCIAÇÕES RELEVANTES

2.5.1. ASSOCIAÇÃO COM A PNEUMONIA

A cavidade oral é um importante reservatório de agentes infecciosos causadores de pneumonia, podendo estar colonizada por exemplo por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e várias enterobactérias (Scannapieco et al., 1992). Neste contexto, parece existir uma associação entre a periodontite e o risco acrescido de pneumonia (Gomes-Filho et al., 2009). Isto é particularmente relevante na pneumonia associada ao ventilador, porque a colocação de um tubo endotraqueal é um fator de risco importante para o transporte de micro-organismos da orofaringe para as vias aéreas baixas, com o tubo a servir posteriormente como ambiente propício ao desenvolvimento de um biofilme resistente às defesas do organismo e à ação dos antibióticos (Feldman et al., 1999; Safdar et al., 2005).

Vários trabalhos demonstraram que a aplicação de estratégias de redução da carga microbiana da cavidade oral está associada a um menor risco de desenvolvimento de pneumonias em doentes hospitalizados (Scannapieco et al., 2003c; Azarpazhooh and Leake, 2006; Sjögren et al., 2008).

2.5.2. ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA RENAL CRÓNICA

A doença renal crónica engloba um espectro de processos fisiopatológicos diferentes associados à função renal anormal e ao declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (Bargman and Skorecki, 2012). São vários os estudos que descreveram uma associação entre a periodontite e a doença renal crónica (Grubbs et al., 2011), tendo-se verificado níveis elevados de anticorpos contra bactérias periodontopatogénicas nestes doentes (Kshirsagar et al., 2005; Kshirsagar et al., 2007).

2.5.3. ASSOCIAÇÃO COM AS DOENÇAS ONCOLÓGICAS

Um risco acrescido de várias neoplasias tem sido associado à periodontite, nomeadamente os cancros orais (Tezal et al., 2007) e o carcinoma de células escamosas (Tezal et al., 2009). No entanto o deficiente controlo de variáveis como o tabagismo, o consumo de álcool e a infeção por HPV, limitam os resultados obtidos (Linden et al., 2013).

Hujoel et al. (2002) verificaram que indivíduos com periodontite teriam um risco acrescido de virem a morrer por algum tipo de cancro. O risco acrescido de cancro do pulmão, cancro pancreático, cancro renal e neoplasias hematológicas parece prevalecer, mesmo após correção de fatores confundidores como o tabagismo, o que coloca a periodontite como uma variável importante como fator de risco ou como um marcador de um sistema imunológico suscetível (Michaud et al., 2008). Esta possível associação foi reforçada e alargada a outros tipos de cancro, nomeadamente ao cancro colorectal, cancro da próstata e cancro do útero, com alguns autores a sugerirem que esta associação poderá ser justificada, pelo menos parcialmente, por fatores de risco genéticos partilhados por ambas as patologias (Arora et al., 2010). No entanto, outros estudos poderão ser importantes para esclarecer as muitas dúvidas que permanecem (Linden et al., 2013).

3. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA EM PERIODONTOLOGIA

Ao longo das últimas décadas, com base em dados científicos e clínicos, tem sido consolidada esta ideia da influência significativa da genética na periodontite, particularmente na resposta inflamatória que a constitui (Yoshie et al., 2007). Vários estudos demonstraram a componente genética em ambas as formas de periodontite (agressiva e crónica), sendo que em algumas formas de periodontite agressiva parece existir um padrão mendeliano simples de transmissão familiar, em que a periodontite faz parte do quadro clínico mais amplo de outras doenças (ex. síndromes Haim-Munk, Papillon-Lefèvre e Kindler) (Kinane and Hart, 2003). No entanto, na maioria dos casos de periodontite existe um padrão complexo de transmissão, em que contribuem conjuntamente múltiplas alterações genéticas em vários loci e os diversos fatores ambientais/comportamentais (Kinane et al., 2005) (*Figura 5*).

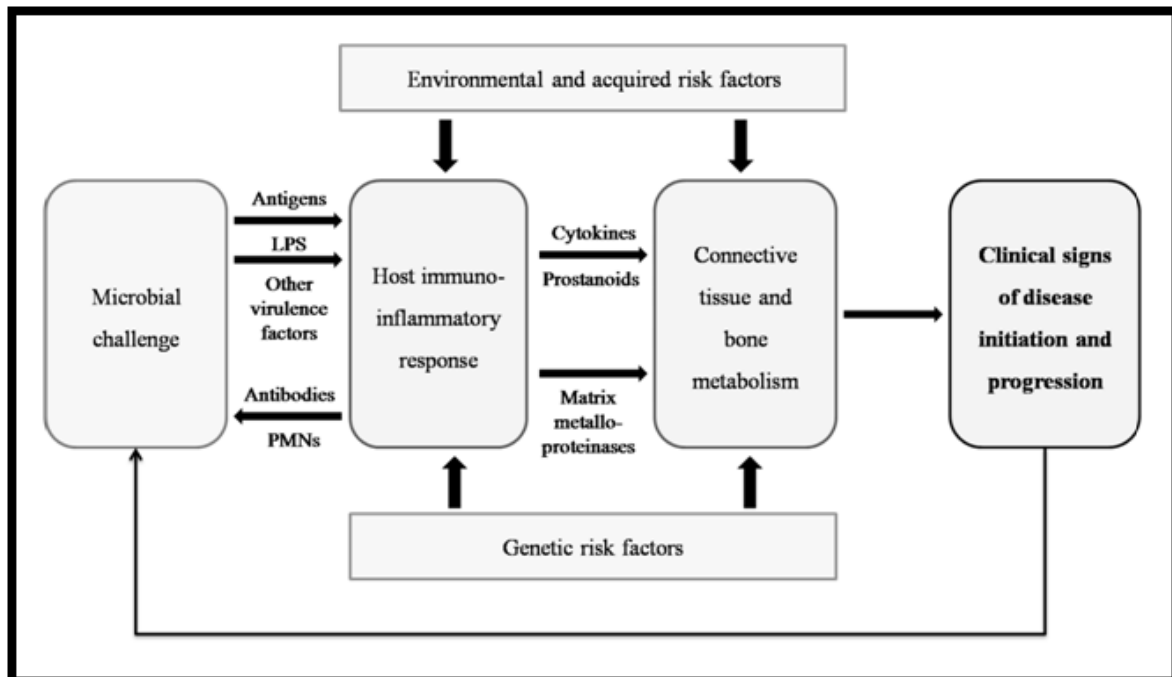


Figura 5 – Complexidade dos mecanismos fisiopatológicos da periodontite. Os fatores genéticos e ambientais contribuem conjuntamente para a apresentação clínica da doença. (Adaptado de Gandhi and Kothiwale, 2012).

Michalowicz et al. (2000) num estudo com gémeos monozigóticos estimaram que a periodontite crónica no adulto tem uma heritabilidade de 50%, ou seja, cerca de metade da variação da doença dentro de uma população é devida a fatores genéticos. Esta influência genética parece controlar a intensidade/severidade do processo inflamatório, os processos de

regeneração tecidual e a capacidade de resposta às terapêuticas (Yoshie et al., 2007). No entanto, a complexidade da doença não se reduz a esta base genética, sendo a apresentação da doença consequência de todo um conjunto de interações entre estes fatores genéticos, os agentes bacterianos, outros fatores do indivíduo e ainda fatores comportamentais e ambientais (Stabholz et al., 2010). A constituição genética confere uma predisposição basal para o desenvolvimento da doença, mas depois ao longo da vida consoante as agressões ambientais a que o indivíduo se vai sujeitando essa predisposição vai aumentando, atingindo ou não o limiar que desencadeia a doença (*Figura 6*).

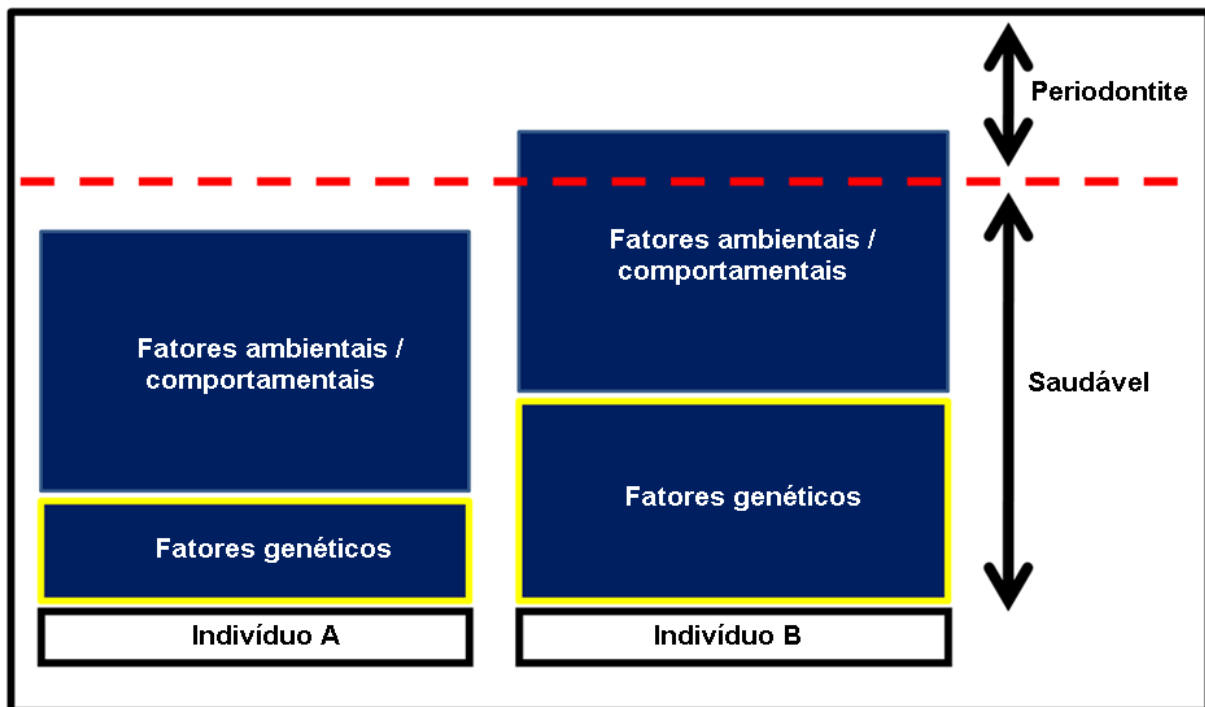


Figura 6 – Suscetibilidade genética em periodontologia. Os fatores genéticos apenas predis põem mais (indivíduo B) ou menos (indivíduo A) para a doença, sendo depois necessário os fatores ambientais/comportamentais para esta ser desencadeada.

Este conhecimento é relevante para o estabelecimento de perfis de suscetibilidade, o que é uma abordagem importante na periodontite pela importância que as estratégias profiláticas poderão ter no curso da doença. Assim, a identificação precoce destes fatores/indicadores de risco para o desenvolvimento da doença podem vir a ser essenciais para sinalizar os indivíduos mais predispostos, instituir terapias personalizadas e estratégias preventivas mais eficazes (Zhang et al., 2011). Importa, no entanto, compreender que os fatores/indicadores de risco são condições ou características que aumentam a suscetibilidade para a doença mas não causam necessariamente a doença. Por isso, a identificação destes fatores de suscetibilidade

genética num indivíduo não pode ser vista como um meio de diagnóstico clínico, o que é importante para não se correr o risco de sobrevalorizar a informação que resulta do vasto número de estudos neste assunto (Laine et al., 2012).

3.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) são pequenos fragmentos de ADN que diferem entre si num único par de bases (**Figura 7**), e que por definição têm que ter uma elevada prevalência estando presentes em pelo menos 1% da população (Wang et al., 1998; Brookes, 1999). Estes polimorfismos são a maior fonte da variabilidade genética, sendo por isso considerados potenciais marcadores de suscetibilidade, de avaliação da gravidade e de resposta ao tratamento de diversas doenças, o que faz deles objeto de intensa investigação em medicina e particularmente na periodontologia (Kinane et al., 2005). São consideradas variações genéticas normais na população e o seu efeito individual é normalmente ligeiro, aumentando ou diminuindo a predisposição, e só quando o seu efeito é combinado com o efeito de outros polimorfismos e com os fatores ambientais é que podem desencadear a doença, sendo assim muito difícil estabelecer-se uma relação direta causa-efeito entre determinado polimorfismo e determinada doença (Brookes, 1999; Manolio et al., 2009).

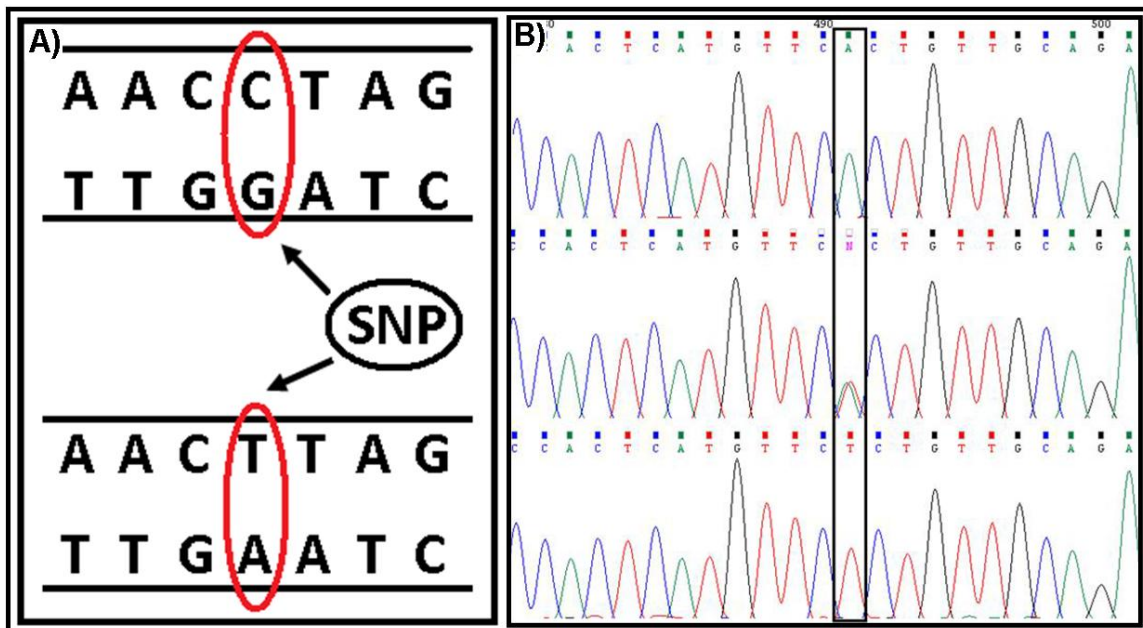


Figura 7 – *Single nucleotide polymorphisms* (SNPs). (A) Exemplo de um SNP, em que há uma troca do par CG pelo par TA. (B) Cromatogramas obtidos após sequenciação e exemplificando os três genótipos possíveis resultantes de um SNP (A/T).

A investigação genética em periodontologia está focada essencialmente nos SNPs em genes responsáveis por moléculas com um papel na imunoregulação e/ou no metabolismo como as citocinas, os recetores da superfície celular, as quimiocinas, as enzimas e outros relacionados com o reconhecimento antigénico (Zhang et al., 2011; Laine et al., 2012). Os mais estudados são os SNPs relacionados com a expressão das citocinas, principalmente das citocinas pró-inflamatórias, que são responsáveis pela amplificação do processo inflamatório e portanto pela magnitude da destruição tecidual (Nikolopoulos et al., 2008).

3.1.1. INTERLEUCINA-1

A família interleucina-1 (IL-1) desempenha um papel central nos processos inflamatórios agudos e crónicos, estando implicada na patogénese de várias doenças infecciosas, autoimunes e inflamatórias (Dinarello, 2000; Karimbux et al., 2012). A IL-1 α e a IL-1 β são as duas citocinas mais importantes desta família e apresentam uma atividade pró-inflamatória agonista, sendo que níveis aumentados destas moléculas estão associados a maior severidade da periodontite (Masada et al., 1990; Preiss and Meyle, 1994). Estes mediadores levam à amplificação da resposta inflamatória, induzindo moléculas de adesão, enzimas que degradam a matriz extracelular e a reabsorção osteoclástica (Shirodaria et al., 2000). Os SNPs nos genes que codificam estas moléculas são os mais estudados em periodontologia (Shirodaria et al., 2000; Taylor et al., 2004). O primeiro estudo foi desenvolvido por Kornman et al. (1997) que identificou dois SNPs [*IL1A*(-889)C>T // *IL1B*(+3954)C>T] que conjuntamente se comportam como um forte indicador de suscetibilidade para a periodontite. Este genótipo associa-se a níveis elevados de IL-1 α e IL-1 β e conseqüentemente a uma resposta inflamatória exagerada ao estímulo bacteriano, assim como a um estado hiperinflamatório sistémico (Shirodaria et al., 2000; Berger et al., 2002). Posteriormente, mais de uma centena de outros estudos foram desenvolvidos avaliando esta possível associação tendo sido obtidos resultados heterogéneos, mas várias revisões sistemáticas e meta-análises recentes demonstram que de facto existe uma associação significativa com a doença (Nikolopoulos et al., 2008; Karimbux et al., 2012; Laine et al., 2012). Adicionalmente, os SNPs nestes genes também foram associados a muitas outras doenças, de que são exemplos a osteoartrite (Moxley et al., 2010), a doença inflamatória intestinal (Bioque et al., 1995), a aterosclerose (Brown et al., 2010), a doença de Alzheimer (Nicoll et al., 2000) e o cancro gástrico (El-Omar et al., 2000).

3.1.2. FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória com um papel crucial na regulação da resposta inflamatória. Este mediador é produzido pelas várias células inflamatórias, nomeadamente monócitos, macrófagos e linfócitos, estimulando a produção de outros mediadores, incluindo quimiocinas e produtos da ciclo-oxigenase, amplificando a resposta inflamatória (Dinarello, 2000; Clark, 2007). O TNF- α também é importante na remodelação óssea, estimulando a diferenciação dos osteoclastos, o que é também um mecanismo importante na periodontite por uma maior perda de osso alveolar (Lam et al, 2000; Fuller et al., 2002; Mörmann et al., 2008). Neste contexto tem sido bastante estudada a sua possível associação com a periodontite (Zhang et al., 2011; Laine et al., 2012), com vários trabalhos a demonstrarem a sua sobre-expressão nos indivíduos com a doença (Bastos et al., 2009; Andrukhov et al., 2011). O gene *TNFA* apresenta vários polimorfismos na região do promotor, que estão associados a maior produção de TNF- α e consequentemente à amplificação da resposta inflamatória e em última análise à suscetibilidade para uma maior severidade da doença (Soga et al., 2003; Yang et al., 2013). Ainda assim, os resultados não são consensuais, tal como é demonstrado nos vários trabalhos de revisão sistemática que têm sido desenvolvidos (Takashiba and Naruishi 2006; Zhang et al., 2011; Laine et al., 2012). Curiosamente, estes SNPs foram associados a uma maior severidade da lesão periodontal e a níveis plasmáticos acrescidos de TNF- α em doentes que apresentavam concomitantemente outras doenças inflamatórias crónicas, nomeadamente a artrite reumatoide e a doença coronária, o que pode indiciar um papel importante destes polimorfismos na fisiopatologia comum de ambos os processos patológicos (Nilsson and Kopp, 2008; Schulz et al., 2012). Adicionalmente, estes polimorfismos também foram considerados um marcador de risco cardiovascular em doentes com diabetes (Vendrell et al., 2003).

3.1.3. INTERLEUCINA-6

A IL-6 é uma citocina com elevado pleiotropismo, desempenhando várias funções importantes na regulação do processo inflamatório, na hematogénese, na resposta imunitária e na oncogénese (Kishimoto, 2005). Existe evidência crescente que demonstra o papel desta citocina na fisiopatologia de várias doenças inflamatórias, autoimunes e oncológicas (Naka et al., 2002; Kishimoto, 2010). Em periodontologia, a relevância da sua intervenção advém do seu papel importante na resposta a infeções por bactérias gram-negativas (Dalrymple et al.,

1996) e também na regulação do turnover ósseo (Ishimi et al., 1990; Okada and Murakami, 1998; Taylor et al., 2004). Assim, níveis elevados de IL-6 foram demonstrados nas lesões periodontais, os quais estão depois associados a um aumento da resposta inflamatória e dos processos de reabsorção do osso alveolar (Takahashi et al., 1994; Irwin and Myrillas, 1998; Okada and Murakami, 1998). Vários polimorfismos na região promotora do gene *IL6* e que levam a níveis locais e sistêmicos aumentados desta citocina foram associados com a suscetibilidade para a periodontite, as doenças cardiovasculares e outras doenças inflamatórias sistêmicas (Hulkkonen et al., 2001; Jenny et al., 2002; Nibali et al., 2009; Laine et al., 2012).

3.1.4. INTERLEUCINA-10

A IL-10 é uma citocina predominantemente anti-inflamatória com efeito proliferativo sobre os linfócitos B, caracterizando-se por um certo pleotropismo na regulação das respostas inflamatória e imunológica (Moore et al., 2001). A capacidade de inibir a resposta Th1 suporta o seu papel regulador (Ouyang et al., 2011). Esta citocina promove a produção de anticorpos e reduz a síntese de citocinas pró-inflamatórias, limitando a destruição tissular (Moore et al., 2001). A sobre-expressão ou a deficiência da IL-10 está descrita em várias doenças infecciosas e inflamatórias (Ouyang et al., 2011).

Na periodontologia, vários estudos demonstraram o papel fundamental que a IL-10 desempenha na manutenção da saúde do periodonto, tendo uma ação protetora relativamente à progressão da doença (Cutler et al., 2000; Bozkurt et al., 2006). Adicionalmente, foi demonstrado *in vitro* que a IL-10 inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a reabsorção óssea (Owens et al., 1996). O gene *IL10* está bem caracterizado e a sua região promotora apresenta vários polimorfismos associados à periodontite [-1082(-1087)A>G; -819(-824)C>T; -592(-597)C>A] (Yoshie et al., 2007). Estes polimorfismos também foram associados a outras doenças, nomeadamente endometriose (Zhang et al., 2007), doença de Alzheimer (Ma et al., 2005), estenose aórtica (Gaudreault et al., 2011), doença de Crohn (Fowler et al., 2005), doença de Graves (Liu et al., 2011) e com um papel importante na sépsis (Stanilova et al., 2006).

3.1.5. METALOPROTEINASES DA MATRIZ (MMPs)

As MMPs constituem um dos mais importantes grupos de enzimas envolvidas na degradação/remodelação da matriz extracelular, desempenhando um papel essencial durante a

morfogênese, no processo de cicatrização e também na reparação e remodelação tissulares com implicações importantes na contenção ou progressão de diversas patologias, de que são exemplo as doenças cardiovasculares, oncológicas e osteoarticulares (Murphy and Nagase, 2008; Arakaki et al., 2009). Em periodontologia, estas enzimas desempenham também um papel essencial, nomeadamente na perda de integridade do tecido conjuntivo do periodonto durante a doença (Ingman et al., 1996; Laine et al., 2012). Nas lesões periodontais verifica-se uma elevada concentração destas proteases, o que está associado à existência de SNPs na região promotora dos genes responsáveis por estas proteínas (Pirhan et al., 2008; Loo et al., 2011). Paralelamente, os polimorfismos identificados nos genes destas endopeptidases também demonstraram desempenhar um papel importante em diversos processos patológicos (Arakaki et al., 2009), incluindo a remodelação vascular patológica que ocorre em várias doenças cardiovasculares, nomeadamente nos processos de fragmentação da placa aterosclerótica (Liu et al., 2006; Ye, 2006).

3.1.6. RECETORES *Toll-like* (TLRs)

Os TLRs são proteínas transmembranares presentes nos macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, sendo elementos fundamentais da resposta imunitária inata pois são os responsáveis pelo reconhecimento do agente agressor e pelo desencadear da resposta inflamatória, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (Kawai and Akira, 2010). Um equilíbrio dinâmico entre ativação e inativação destes recetores é fulcral para evitar uma resposta inflamatória excessiva. Quando este equilíbrio não está adequadamente balanceado existe uma propensão marcada para várias doenças inflamatórias e autoimunes crónicas, como a periodontite, o lúpus eritematoso sistémico, a artrite reumatoide e as doenças cardiovasculares (Arancibia et al., 2007; Ferraz et al., 2011).

Os recetores TLR-2 e TLR-4 são os que respondem ao LPS característico das bactérias gram-negativas, como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a *Porphyromonas gingivalis* e o *Fusobacterium nucleatum*, importantes agentes patogénicos periodontais. Neste contexto, vários polimorfismos têm sido descritos nos genes de ambos os tipos de recetores, sendo alguns associados à suscetibilidade para a periodontite (Brett et al., 2005). Estes polimorfismos também parecem estar associados a outras doenças, nomeadamente sepsis, imunodeficiências, asma e aterosclerose (Kiechl et al., 2002; Cook et al, 2004; Sutherland and Cook, 2005).

4. PAPEL DA GENÉTICA NA ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS SISTÊMICAS

A associação da periodontite com as doenças cardiovasculares, a diabetes mellitus, as complicações obstétricas e outras doenças sistêmicas é bem conhecida e adequadamente suportada por vários trabalhos científicos (Cullinan and Seymour, 2013). No entanto, os mecanismos fisiopatológicos concretos que estabelecem essa ligação não são totalmente conhecidos. Existem vários modelos propostos para justificar esta associação, os quais já foram sendo descritos no capítulo anterior, mas o mais consensual é que mais do que ser consequência de um único mecanismo, esta parece resultar da ação conjunta dos vários mecanismos propostos (Van Dyke and van Winkelhoff, 2013).

A bacteriemia com a capacidade dos agentes periodontopatogênicos provocarem doença em locais distantes da cavidade oral, nomeadamente através de endocardite, pneumonia e abscessos hepáticos e cerebrais, é conhecida desde há muito tempo (van Winkelhoff and Slots, 1999). Particularmente relevante é também a libertação contínua ou cíclica para a circulação sistêmica de mediadores inflamatórios da lesão periodontal crônica, associada ao estímulo inflamatório gerado pelas bactérias daí embolizadas, que promovem e perpetuam o estado inflamatório sistêmico (Schenkein and Loos, 2013; Van Dyke and van Winkelhoff, 2013).

No entanto, um outro modelo proposto recentemente assenta na possibilidade de existir uma suscetibilidade genética comum, ou seja, existir um fenótipo ou “traço” hiper-inflamatório determinado geneticamente que implicaria que os seus portadores apresentariam uma maior suscetibilidade para desenvolver periodontite, mas também essas outras doenças sistêmicas que têm também um reconhecido caráter inflamatório (Divaris et al., 2013; Schenkein and Loos, 2013) (**Figura 8**). Este modelo explicativo é relevante primeiro porque a periodontite é reconhecidamente uma doença genética complexa, em que existem vários polimorfismos genéticos a influir conjuntamente com os fatores ambientais para a suscetibilidade da doença, tal como é afirmado em centenas de estudos e confirmada pelas recentes revisões sistemáticas e meta-análises (Zhang et al., 2011; Laine et al., 2012). E depois porque estes polimorfismos genéticos ocorrem em genes responsáveis por várias moléculas (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, MMPs, TLRs) com papel relevante na regulação da resposta inflamatória e, tal como foi descrito no capítulo anterior, estas variações genéticas também parecem contribuir para a

suscetibilidade das várias doenças sistêmicas às quais a periodontite está associada, nomeadamente as doenças cardiovasculares e a diabetes mellitus.

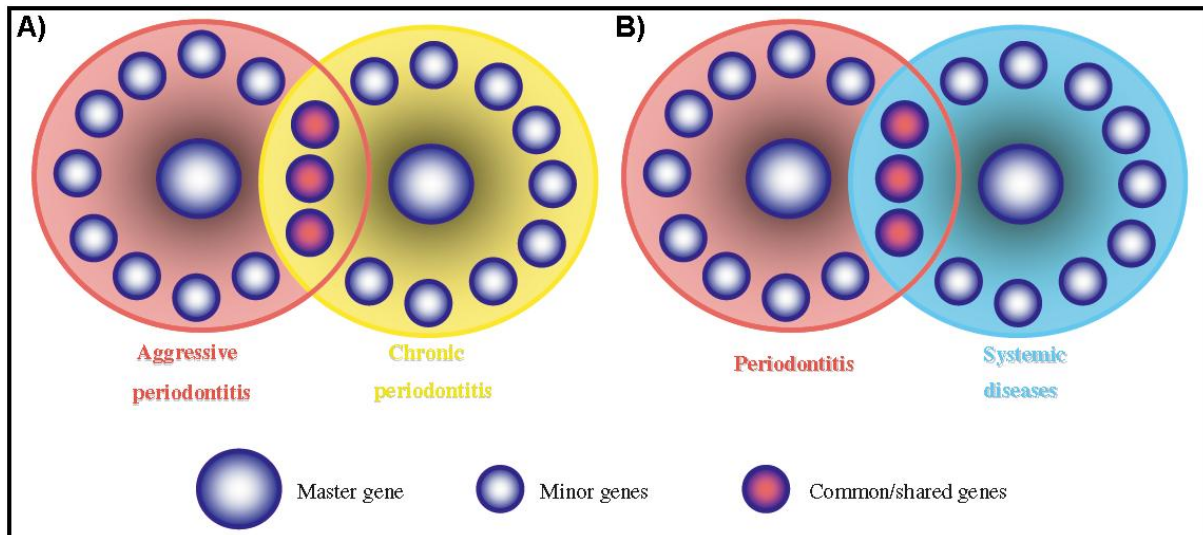


Figura 8 – Modelo explicativo do papel dos SNPs. Papel conjunto de vários SNPs nos diferentes tipos de periodontite (A) e na associação da periodontite com as doenças sistêmicas (B), destacando a possibilidade de existir uma suscetibilidade genética comum (Adaptado de Yoshie et al., 2007).

Alguns trabalhos recentes levantaram novas questões, principalmente relacionadas com quais os genes envolvidos e quais as vias patológicas relevantes, mas reforçaram esta teoria que defende a existência de fatores genéticos comuns (Tonetti and Van Dyke, 2013). Um dos estudos identificou a associação da periodontite com variações genéticas em moléculas de vias neurológicas sugerindo a existência de um possível reflexo neurogênico inflamatório responsável por esse “traço” hiper-inflamatório (Divaris et al., 2013). Adicionalmente, outro gene (*ANRIL*) com funções de regulador epigenético e na expressão génica parece apresentar variações que se associam de forma bastante significativa à periodontite e às várias doenças inflamatórias sistêmicas (Schenkein and Loos, 2013).

Classicamente existe a tendência para nos focarmos numa doença em particular ou num gene específico, mas esta visão reducionista está cada vez mais posta de parte na biomedicina atual, com a emergência de conceitos mais abrangentes como “*interactome*” e “*diseasome*”, que procuram explicar as doenças a partir da sua base molecular e demonstram redes complexas de genes, proteínas e metabolitos que suportam associações entre patologias aparentemente independentes (Goh et al., 2007; Loscalzo et al, 2007; Park et al., 2009; Barabási et al., 2011).

5. CONCLUSÕES E ORIENTAÇÕES FUTURAS

A importância clínica da periodontite é justificada pela elevada prevalência que apresenta e pelas suas implicações locais (funcionais e estéticas) resultantes da perda das peças dentárias. No entanto, a relevância desta doença é ainda maior ao considerarmos a sua associação com várias doenças sistêmicas de elevada morbidade, de onde se destacam as doenças cardiovasculares, a diabetes mellitus e as complicações obstétricas. Apesar de existirem vários mecanismos propostos para justificar a associação da periodontite com estas doenças não existem conclusões definitivas, sendo provavelmente resultado da ação conjunta de vários mecanismos. Neste contexto e considerando que apesar de se ter comprovado a associação das doenças, não se demonstrou uma relação causal entre elas, ganha relevância a possibilidade de existir uma suscetibilidade genética comum que poderá determinar no indivíduo um estado “hiper-inflamatório” que condicionaria um maior risco de vir a desenvolver ao longo da vida periodontite, mas também estas outras doenças. A definição concreta destas complexas redes biológicas pode abrir caminho a uma melhor compreensão da fisiopatologia das doenças envolvidas e constituir a base necessária para otimizar os procedimentos actuais de intervenção, nomeadamente em termos de diagnóstico, de terapêutica e de aplicação atempada de estratégias preventivas.

Este é um assunto recente de investigação e ainda não existe evidência suficiente que possa resultar em conclusões definitivas, mas a bibliografia que vai surgindo corrobora cada vez mais esta hipótese. Por isso, a possibilidade de conhecer estes fatores genéticos e consequentemente poder traçar perfis de suscetibilidade é da maior relevância porque todas estas doenças são muito prevalentes e são doenças em que a aplicação de estratégias profiláticas adequadas pode atrasar ou suavizar o curso e agressividade da sua apresentação clínica. Assim, este caminho revela-se extremamente promissor porque a aplicação de uma medicina personalizada, centrada no indivíduo e não na doença, orientada por esses perfis de suscetibilidade genética parece ser a abordagem mais adequada e eficaz nestes doentes.

6. AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Doutor Asdrúbal Pinto (CHP-HGSA) e ao Doutor Rui Moreira (CHP-HGSA) pela disponibilidade e apoio dados na orientação deste trabalho.

7. BIBLIOGRAFIA

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Hawker G (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9):2569-2581.
- Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X (2011) Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *J Periodontol* 82(6):885-892.
- Arakaki PA, Marques MR, Santos MCLG (2009) MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. *J Biosci* 34(2):313-320.
- Arancibia SA, BeltránCJ, Aguirre IM, Silva P, Peralta AL, Malinarich F, Hermoso MA (2007) Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. *Biol Res* 40(2):97-112.
- Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1–6.
- Armitage GC (2004) Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 34:9–21.
- Armitage GC (2013) Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol* 2000 61(1):160-176.
- Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ (2010) Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol* 2000 53:7–11.
- Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA (2010) An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. *Am J Epidemiol* 171(2):253-259.
- Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K (2007) Chronic infections and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1108(1):594-602.
- Azarpazhooh A, Leake JL (2006) Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 77(9):1465-1482.
- Baelum V, López R (2013) Periodontal disease epidemiology—learned and unlearned? *Periodontol* 2000 62(1):37-58.
- Bahekar AA, 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. *Am Heart J* 154(5):830-837.
- Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J (2011) Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 12(1):56-68.

- Bargman JM, Skorecki K (2012) Chronic Kidney Disease. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (Ed.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, pp. 2308–2321.
- Bastos MF, Lima JA, Vieira PM, Mestnik MJ, Faveri M, Duarte PM (2009) TNF- α and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Dis* 15(1):82-87.
- Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP (2002) Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 109(5):527-533.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 67:1123–1137.
- Berger P, McConnell JP, Nunn M, Kornman KS, Sorrell J, Stephenson K, Duff GW (2002) C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations. *Cytokine* 17(4):171-174.
- Bioque G, Crusius JBA, Koutroubakis I, Bouma G, Kostense PJ, Meuwissen SGM, Pena AS (1995) Allelic polymorphism in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 102(2):379-383.
- Bogges KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S (2003) Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 101:227–231.
- Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ (2013) Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 84(4-s):S135-S152.
- Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkuş S (2006) Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine* 35(3):180-185.
- Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D’Aiuto F, Tonetti M (2005) Functional Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *J Dent Res* 84:1149-1153.
- Brookes AJ (1999) The essence of SNPs. *Gene* 234(2):177-186.
- Brown BD, Nsengimana J, Barrett JH, Lawrence RA, Steiner L, Cheng S, Bishop DT, Samani NJ, Ball SG, Balmforth AJ, Hall AS (2010) An evaluation of inflammatory gene polymorphisms in sibships discordant for premature coronary artery disease: the GRACE-IMMUNE study. *BMC Med* 8(1):5.
- Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ (2011) Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 38(11):1007-1014.

- Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA (2011) Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. *J Clin Periodontol* 38(9):795-808.
- Chapple IL, Genco R (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 40(s14):S106-S112.
- Clark IA (2007) How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 18(3):335-343.
- Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA (2004) Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol* 5(10):975-979.
- Cullinan MP, Seymour GJ (2013) Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000* 62(1):271-286.
- Cutler CW, Stanford TW, Abraham C, Cederberg RA, Boardman TJ, Ross C (2000) Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J Clin Periodontol* 27(2):134-143.
- D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC (2013) Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 40(s14):S85-S105.
- D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS (2004) Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 83(2):156-160.
- Dalrymple SA, Slattery R, Aud DM, Krishna M, Lucian LA, Murray R (1996) Interleukin-6 is required for a protective immune response to systemic *Escherichia coli* infection. *Infect Immun* 64:3231-3235.
- Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M (2008) Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 34(5):497-506.
- de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T (2009) Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 5(4):218-224.
- Demmer RT, Papapanou PN (2010) Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 53(1):28-44.
- Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF (2013) Principles of periodontology. *Periodontol 2000* 61(1):16-53.
- Destefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 306:688–691.

- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL, Papapanou PN (2005) Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation* 111(5):576-582.
- Dinareello CA (2000) Proinflammatory cytokines. *Chest* 118(2):503-508.
- Divaris K, Monda KL, North KE, Olshan AF, Reynolds LM, Hsueh WC, Offenbacher S (2013) Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. *Hum Mol Genet* 22(11):2312-2324.
- Dorn BR, Dunn WA, Progulsk-Fox A (1999) Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 67(11):5792-5798.
- Dye B. A. (2012) Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol* 2000 58(1):10-25.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ (2012) Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*, 91(10):914-920.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan C-C, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni Jr JF, Rabkin CS (2000) Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404(6776):398-402.
- Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN (2006) The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 151(1):47-e1.
- Engbretson S, Kocher T (2013) Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 40(s14):S153-S163.
- Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Mahomed AG, Philips JI (1999) The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 13(3):546-551.
- Ferraz EG, da Silveira BBDB, Sarmiento VA, dos Santos JN (2011) Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *RGO* 59(3):483-490.
- Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV (2005) Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 76(5):731-736.
- Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, Sehgal AR. (2008) Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 51:45–52.
- Ford P, Gemmell E, Walker P, West M, Cullinan M, Seymour G (2005) Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 12(2):259-267.

- Fowler EV, Eri R, Hume G, Johnstone S, Pandeya N, Lincoln D, Templeton D, Radford-Smith GL (2005) TNF alpha and IL10 SNPs act together to predict disease behavior in Crohn's disease. *J Med Genet* 42:523-528.
- Fuller K, Murphy C, Kirstein B, Fox SW, Chambers TJ (2002) TNF α potentially activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology* 143(3):1108-1118.
- Gaetti-Jardim E, Marcelino SL, Feitosa AC, Romito GA, Avila-Campos MJ (2009) Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J Med Microbiol* 58(12):1568-1575.
- Gandhi M, Kothiwale S (2012) Association of periodontal diseases with genetic polymorphisms. *Int J Genetic Engineering* 2(3):19-27.
- Gaudreault N, Ducharme V, Lamontagne M, Guauque-Olarte S, Mathieu P, Pibarot P, Bossé Y (2011) Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 108(9):1305-1310.
- George A, Shamim S, Johnson M, Ajwani S, Bhole S, Blinkhorn A, Andrews K (2011) Periodontal treatment during pregnancy and birth outcomes: a meta-analysis of randomised trials. *Int J Evid Based Healthc* 9(2):122-147.
- Gibson F, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA (2006) Innate immune signaling and *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res* 85(2):106-121.
- Goh KI, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabási AL (2007) The human disease network. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(21):8685-8690.
- Gomes-Filho IS, Santos CM, Cruz SS, Passos JDS, Cerqueira EDM, Costa MDCN, Santana TC, Seymour GJ, Santos CAST, Barreto ML (2009) Periodontitis and nosocomial lower respiratory tract infection: preliminary findings. *J Clin Periodontol* 36(5), 380-387.
- Graves DT, Liu R, Oates TW (2007) Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathosis. *Periodontol* 2000 45(1):128-137.
- Grossi SG, Genco RJ (1998) Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 3:51–61.
- Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, Powe NR (2011) Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *CJASN* 6(4):711-717.
- Hamburg MA, Collins FS (2010) The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 363(4):301-304.

- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ (2000) Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71(10):1554-1560.
- Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Newnham IA, Newnham JP (2012) Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. *Hum Reprod* 5:1332–1342.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA (2002) Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking – causal or coincidental? *Periodontol* 2000 30:51–60.
- Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M (2001) Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology* 40(6):656-661.
- Ide M, Papapanou PN (2013) Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. *J Clin Periodontol* 40(s14):S181-S194.
- Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T (2011) Periodontal disease and incident diabetes a seven-year study. *J Dent Res* 90(1):41-46.
- Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Sorsa T (1996) Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 23(12):1127-1132.
- Irwin CR, Myrillas TT (1998) The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis* 4:43-47.
- Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T (1990) IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 145(10):3297-3303.
- Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Kuller LH, Arnold AM, Sharrett AR, Humphries SE (2002) In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(12):2066-2071.
- Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS, Duff GW (2012) Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 83(11):1407-1419.
- Kawai T, Akira S (2010) The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 11(5):373-384.
- Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN (2010) “Gum bug, leave my heart alone!” - epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 89(9):879-902.

- Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ (2006) Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 20(1):59-68.
- Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Willeit J (2001) Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis prospective results from a large population study. *Circulation* 103(8):1064-1070.
- Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Schwartz DA (2002) Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 347(3):185-192.
- Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY (2012) Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol* 83(12):1508-1519.
- Kim J, Amar S (2006) Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 94(1):10-21.
- Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J (2003) Host–parasite interactions in periodontal disease. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (Eds.) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Fourth Ed. Blackwell Munksgaard, Oxford, UK, pp:186–231.
- Kinane DF, Hart TC (2003) Gene and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:430-449.
- Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG (2011) Host- response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – Consensus of the Seventh European Workshop of Periodontology. *J Clin Periodontol* 38(Suppl. 11):44-48.
- Kinane DF, Shiba H, Hart TC (2005) The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000* 39(1):91-117.
- Kishimoto T (2005) Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 23:1-21.
- Kishimoto T (2010) IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 22(5):347-352.
- Klareskog L, Catrina AI, Paget S (2009) Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373(9664):659-672.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovine FSD, Newman MG, Pirk FW, Wilson Jr TG, Higginbottom FL, Duff GW (1997) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24(1):72-77.
- Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ (2005) Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 45(4):650-657.

- Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL, Barros SP, Beck JD (2007) Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. *Blood Purif* 25(1):125-132.
- Laine ML, Crielaard W, Loos BG (2012) Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol* 2000 58:37-68.
- Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Schmidt AM (2003) Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(8):1405-1411.
- Lalla E, Papapanou PN (2011) Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 7(12):738-748.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL (2000) TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 106(12):1481-1488.
- Leinonen M, Saikku P (2002) Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect Dis* 2(1):11-17.
- Leishman SJ, Ford PJ, Do HL, Palmer JE, Heng NC, West MJ, Cullinan MP (2012) Periodontal pathogen load and increased antibody response to heat shock protein 60 in patients with cardiovascular disease. *J Clin Periodontol* 39:923-930.
- Li L, Messas E, Batista EL, Levine RA, Amar S (2002) Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 105(7):861-867.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105(9):1135-1143.
- Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A, Offenbacher S (2007) Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 78(5):833-841.
- Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA (2013) Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol* 40(s14):S8-S19.
- Liu N, Lu H, Tao F, Guo T, Liu C, Cui B, Ning G (2011). An association of interleukin-10 gene polymorphisms with Graves' disease in two Chinese populations. *Endocrine* 40(1):90-94.
- Liu P, Sun M, Sader S (2006) Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 22:25B-30B.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Baddour LM (2012) Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 125(20):2520-2544.

- Löe H (1993) Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16(1):329-334.
- Loo WT, Wang M, Jin LJ, Cheung MN, Li GR (2011) Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 56(10):1081-1090.
- Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL (2007) Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol* 3(1).
- Lund Håheim L, Olsen I, Nafstad P, Schwarze P, Rønningen KS (2008) Antibody levels to single bacteria or in combination evaluated against myocardial infarction. *J Clin Periodontol* 35(6):473-478.
- Ma SL, Tang NL, Lam LC, Chiu HF (2005) The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 26:1005-1010.
- Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S (2013) Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol* 40(s14):S170-S180.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, Visscher PM (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747-753.
- Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC (1990) Measurement of interleukin-1 α and-1 β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res* 25(3):156-163.
- Matevosyan NR (2011) Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 283(4):675-686.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298:779–781.
- McGregor JA, French JI, Lawellin D, Todd JK (1988) Editorial: Preterm Birth and Infection: Pathogenic Possibilities. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 16(3):123-132.
- Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS (2008) A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control* 19:895–907.
- Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA (2000) Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 71(11):1699-1707.
- Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K (2013) The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 40(s14):S195-S208.

- Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K (2008) Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 9:550–558.
- Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK (2004) Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. *J Periodontol* 39(1):1-9.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A (2001) Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 19(1):683-765.
- Mörmann M, Thederan M, Nackchbandi I, Giese T, Wagner C, Hänsch GM (2008) Lipopolysaccharides (LPS) induce the differentiation of human monocytes to osteoclasts in a tumour necrosis factor (TNF) α -dependent manner: A link between infection and pathological bone resorption. *Mol Immunol* 45(12):3330-3337.
- Moxley G, Meulenbelt I, Chapman K, van Duyn CM, Eline Slagboom P, Neale MC, Smith AJP, Carr AJ, Loughlin J (2010) Interleukin-1 region meta-analysis with osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage* 18(2):200-207.
- Murphy G, Nagase H (2008) Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 29(5):290-308.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R (2007) Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 78(12):2289-2302.
- Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T (2002) The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 4(Suppl 3):S233-S242.
- Nibali L, D'Aiuto F, Donos N, Griffiths GS, Parkar M, Tonetti MS, Humphries SE, Brett PM (2009) Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine* 45:50-54.
- Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, MacGowan S, Esiri MM, Murray LS, Dewar D, Love S, Moss T, Griffin WST (2000) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 47(3):365-368.
- Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamdrakas SJ, Bagos PG (2008) Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol* 35(9):754-767.
- Nilsson M, Kopp S (2008) Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 79(9):1689-1696.

- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, Mckaig R, Beck J (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 67:1103–1113.
- Okada H, Murakami S (1998) Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 9:248-266.
- Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A (2009) Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 80:535-540.
- Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG (2011) Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 29:71-109.
- Owens JM, Gallagher AC, Chambers TJ (1996) IL-10 modulates formation of osteoclasts in murine hemopoietic cultures. *J Immunol* 157(2):936-940.
- Page RC, Eke PI (2007) Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78(7S):1387-1399.
- Park J, Lee DS, Christakis NA, Barabási AL (2009) The impact of cellular networks on disease comorbidity. *Mol Syst Biol* 5(1).
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW (2005) Periodontal diseases. *Lancet* 366(9499):1809-1820.
- Pirhan D, Atilla G, Emingil G, Sorsa T, Tervahartiala T, Berdeli A (2008) Effect of MMP-1 promoter polymorphisms on GCF MMP-1 levels and outcome of periodontal therapy in patients with severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 35(10):862-870.
- Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Detert J (2008) Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 79(6):979-986.
- Pradeep AR, Kathariya R, Arjun Raju P, Sushma Rani R, Sharma A, Raghavendra NM (2011) Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal diseases, as estimated by the correlations of plasma pentraxin-3 levels: a case-control study. *Int Urol Nephrol* 44:829–839.
- Preiss DS, Meyle J (1994) Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 65(5):423-428.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55(1):21-31.
- Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ (2007) Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol* 2000 45(1):138-157.
- Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A (2013) Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol* 40(s14):S30-S50.

- Roth GA, Moser B, Huang SJ, Brandt JS, Huang Y, Papapanou PN, Lalla E (2006) Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost* 4(10):2256-2261.
- Safdar N, Crnich CJ, Maki D G (2005) The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 50(6):725-741.
- Sanz M, Kornman K (2013) Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 40(s14):S164-S169.
- Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Knowler WC (2005) Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28(1):27-32.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S (2003a) Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 8:38–53.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S (2003b) Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol* 8:70–78.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S (2003c) Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 8:54–69.
- Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG (1998) Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 3(1):251-256.
- Schenkein HA, Barbour SE, Berry CR, Kipps B, Tew JG (2000) Invasion of Human Vascular Endothelial Cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* via the Receptor for Platelet-Activating Factor. *Infect Immun* 68(9):5416-5419.
- Schenkein HA, Loos BG (2013) Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 40(s14):S51-S69.
- Schulz S, Schlitt A, Lutze A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, Reichert S (2012) The importance of genetic variants in TNF α for periodontal disease in a cohort of coronary patients. *J Clin Periodontol* 39(8):699-706.
- Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Pilger E (2005) Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 149(6):1050-1054.
- Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ (2000) Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1 α protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* 79(11):1864-1869.

- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116(7):1793-1801.
- Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, Nelson RG (2007) Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30(2):306-311.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ (2010) Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Aust Dent J* 55(4):472-474.
- Sjögren P, Nilsson E, Forsell M, Johansson O, Hoogstraate J (2008) A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 56(11):2124-2130.
- Slots J (2010) Human viruses in periodontitis. *Periodontol* 2000 53(1):89-110.
- Slots J (2013) Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol* 2000 62(1):7-19.
- Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y (2003) Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF- α) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 30(6):524-531.
- Soskolne WA, Klinger A (2001) The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 6(1):91-98.
- Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, Koenig W (2006) Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 166(5):554.
- Spiekerman CF, Hujoel PP, Derouen TA (2003) Bias induced by self-reported smoking on periodontitis-systemic disease associations. *J Dent Res* 82:345-349.
- Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L (2010) Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 53(1):138-153.
- Stanilova SA, Miteva LD, Karakolev ZT, Stefanov CS (2006) Interleukin-10-1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility. *Intensive Care Med* 32:260-266.
- Sutherland AM, Cook DN (2005) Polymorphisms of the Toll-like receptors and human disease. *Clin Infect Dis* 41(Supplement 7):S403-S407.
- Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK (1989) Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 225(3):179-184.

- Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K (2000) Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* 120(2):285-293.
- Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H, Murayama Y (1994) Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 65:147-153.
- Takashiba S, Naruishi K (2006) Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000 40:94-106.
- Taylor GW (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 6:99–112.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT (2004) Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol* 2000 35(1):158-182.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E (2013) A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 40(s14):S113-S134.
- Taylor-Robinson D, Aduse-Opoku J, Sayed P, Slaney J, Thomas B, Curtis M (2002) Oro-dental bacteria in various atherosclerotic arteries. *Eur J Clin Microbiol* 21(10):755-757.
- Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG (2010) Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33(2):421-427.
- Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, Loree TR, Rigual NR, Merzianu M, Hauck L, Lillis C, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA (2009) Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(9):2406-2412.
- Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Cheryl Lillis BS, Linda Hauck BA, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA (2007) Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133(5):450-454.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Deanfield J (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 356(9):911-920.
- Tonetti MS, Dyke TE (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 40(s14):S24-S29.
- Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ (2013) Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol* 40(s14):S1-S7.
- van Winkelhoff AJ, Slots J (1999) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in nonoral infections. *Periodontol* 2000 20(1):122-135.

- Vendrell J, Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Zamora A, Simon I, Bardaji A, Richart C (2003) A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor- α gene (- 308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 167(2):257-264.
- Vergnes JN, Sixou M (2007) Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 196(2):135-e1.
- Vilkuna-Rautiainen T, Pussinen PJ, Roivainen M, Petäys T, Jousilahti P, Hovi T, Vartiainen E, Asikainen S (2006) Serum antibody response to periodontal pathogens and herpes simplex virus in relation to classic risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 35(6):1486-1494.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, et al. (1998) Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280(5366):1077-1082.
- Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Stella MY (2007) Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 62(9):605-615.
- Yang W, Jia Y, Wu H (2013) Four tumor necrosis factor alpha genes polymorphisms and periodontitis risk in a Chinese population. *Hum Immunol* 74(12):1684-1687.
- Ye S (2006) Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res* 69(3):636-645.
- Ying OX, Mei XW, Chu Y, Ying ZS (2011) Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. *Periodontol 2000* 56(1):227-257.
- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC (2007) The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* 43(1):102-132.
- Yucel-Lindberg T, Båge T (2013) Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 15, e7:1-22.
- Zhang J, Sun X, Xiao L, Xie C, Xuan D, Luo G (2011) Gene polymorphisms and periodontitis. *Periodontol 2000* 56:102-124.
- Zhang X, Hei P, Deng L, Lin J (2007) Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and their protein production in peritoneal fluid in patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 13(2):135-140.