

Associação entre a Doença Periodontal e Doenças Sistêmicas Crônicas - Revisão de Literatura

Association between periodontal disease and chronic systemic disease - literature review

Asociación entre la enfermedad periodontal y enfermedades sistémicas crónicas - revisión de literatura

Marcelle Marie Buso **Ramos**¹
Marcos Rogério de **Mendonça**²
Eduardo Piza **Pellizzer**³
Ana Cláudia **Okamoto**¹
Elerson **Gaetti Jardim Júnior**¹

¹Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica

²Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Departamento de Odontologia Infantil e Social

³Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese

A doença periodontal vem sendo associada crescentemente como fator coadjuvante e, até mesmo, precursor de algumas doenças sistêmicas. Assim foi objetivo deste artigo analisar por meio de revisão de literatura, os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogênese da doença periodontal que são comuns a doenças sistêmicas da atualidade como a obesidade, aterosclerose, diabetes e artrite reumatóide. Os artigos analisados estavam dentro do período de publicação do ano de 2006 a 2011 e foram pesquisados nas bases de dados PubMed, LILACS e Scielo. De um total de 907 artigos encontrados por meio da busca dos indexadores e suas associações, foram selecionados pelos critérios de inclusão 93 artigos. Para a confecção da presente revisão de literatura, apenas 24 artigos foram selecionados por serem baseados em mecanismos inflamatórios, metabólicos e infecciosos, onde se encontram as considerações mais sólidas para as associações na literatura. A presente revisão de literatura reforça a associação da doença periodontal com as doenças sistêmicas analisadas devido a presença de mecanismos inflamatórios e imunológicos semelhantes e em sinergismo entre ambas as doenças, porém algumas hipóteses levantadas ainda necessitam de maiores esclarecimentos. O profissional deve se ater às recentes associações descobertas para promover tratamento periodontal na prevenção do desenvolvimento das doenças sistêmicas, bem como na manutenção da saúde sistêmica de pacientes já portadores de doenças sistêmicas crônicas.

Palavras chave: Doença Periodontal; Aterosclerose; Obesidade; Diabetes Melito; Artrite Reumatóide.

INTRODUÇÃO

A multidisciplinariedade é uma tendência mundial na área da saúde que agrega os conhecimentos das

várias áreas de atenção à saúde com o intuito de desenvolver um atendimento integralizado e humanizado, conferindo melhor qualidade de vida ao

enfermo, pois a busca pelo entendimento dos vários aspectos de uma doença confere melhor conhecimento dos seus fatores predisponentes intrínsecos e extrínsecos, fatores de risco e mecanismos de regulação e cura^{7,12}.

A Odontologia nos últimos anos passou a integrar o quadro de profissionais intensivistas nas unidades de saúde, não apenas com o cirurgião buco-maxilo-facial responsável pelo tratamento de traumas, mas com o profissional responsável pelo controle do biofilme em pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTIs) e pacientes que irão se submeter a cirurgias, pois a boca é um celeiro de microrganismos que podem ser transportados para as vias aéreas durante a intubação para ventilação artificial⁷. A chamada Odontologia Hospitalar ainda necessita ganhar espaço dentre os profissionais, mas já é uma realidade em cursos de graduação e pós-graduação no país.¹²

Não obstante, mas com menor complexidade, o cirurgião dentista na clínica deve atentar aos conceitos da Odontologia Hospitalar, aplicando-os em pacientes que apresentam doenças sistêmicas e crônicas como as cardíacas, endócrinas, metabólicas, infecciosas, autoimunes e neoplásicas, visando o controle periódico do biofilme, a preservação dos elementos dentários, necessidade de cobertura antibiótica profilática e a eleição do momento oportuno para cirurgias invasivas, além da preservação de tratamentos realizados e a conscientização e manutenção da higiene bucal e de próteses dentárias¹².

O controle do biofilme, em pacientes que necessitam de atenção odontológica especial, provem do sinergismo entre a microbiota do canal alimentar e as doenças sistêmicas, o qual vem se confirmando através de estudos que correlacionam a presença dos microrganismos do canal alimentar nos sítios da doença sistêmica envolvida e a severidade da doença periodontal (DP) apresentada pelo paciente⁵, onde a própria doença periodontal se transforma em um

verdadeiro marcador da severidade de doenças sistêmicas²¹.

A integração de tratamentos deve ser sempre visada pelo profissional, pois com o avanço da medicina na descoberta dos mecanismos reguladores e de risco das doenças, a odontologia na mesma escala, ganhou a responsabilidade metonímia de tratar a boca como parte de um todo. Portanto, o novo profissional odontólogo deve se ater às modificações da sociedade em que está inserido e ao avanço de doenças como a obesidade, aterosclerose, diabete e doenças autoimunes e suas associações a afecções infecciosas bucais, como as periodontopatias, para assim desempenhar uma atenção especializada e integrada à medicina na clínica odontológica.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada busca de artigos científicos publicados que avaliaram associação da microbiota da doença periodontal e as doenças sistêmicas debilitantes como a Aterosclerose, Artrite Reumatóide, Obesidade, Diabete melito e transtornos psicológicos como a depressão. Os artigos científicos analisados estavam dentro do período de publicação do ano de 2006 a 2011 e foram pesquisados nas bases de dados PubMed, LILACS e Scielo com a associação dos seguintes indexadores “periodontite”, “doença periodontal”, “aterosclerose”, “obesidade”, “diabete melito”, “artrite reumatóide”, e seus correspondentes em inglês: “periodontitis”, “periodontal disease”, “atherosclerosis”, “obesity”, “diabetes mellitus” e “rheumatoid arthritis”. Também foi utilizada a busca manual nas referências dos artigos e revisões que discutiam esta possível associação. Os artigos encontrados na busca foram lidos por um autor previamente treinado.

Na primeira fase, excluíram-se os trabalhos que se repetiam entre as bases de dados onde foram feitas as buscas ou que foram escritos em idiomas diferentes do português e inglês. Além disso, os artigos nos quais os resumos descreviam que não foi testada a associação

entre doença periodontal e as doenças sistêmicas analisadas também foram desconsiderados. Foram considerados apenas artigos científicos de pesquisas com humanos e revisões de literatura das doenças abordadas. A maioria dos artigos selecionados estava disponível no Portal CAPES.

De um total de 907 artigos encontrados através da busca pelos indexadores e suas associações, foram selecionados pelos critérios de inclusão 93 artigos. Para a confecção da presente revisão de literatura, apenas 24 artigos foram selecionados, pois os mesmos apresentavam a associação entre a doença periodontal e as doenças sistêmicas baseados em mecanismos inflamatórios, metabólicos e infecciosos, onde se encontram as considerações mais sólidas para as associações na literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

1. OBESIDADE

Em função de sua distribuição generalizada em diferentes populações, mesmo em países em desenvolvimento, a obesidade passou a ser considerada uma doença crônica pela Organização Mundial da Saúde e não mais um problema de natureza individual e localizada, uma vez que vem acompanhada por doenças metabólicas, articulares, cardiovasculares¹⁴ fenômenos sociais, com profundos reflexos na qualidade de vida e autoestima dos seus portadores¹⁶.

O aspecto multifatorial da Obesidade confere à microbiota bucal modificações, merecendo destaque as periodontopatias, que possuem um caráter endógeno e estão associadas à formação de um biofilme microbiano complexo, onde espécies bacterianas desempenham um papel específico na patogênese, quer através de danos diretos aos tecidos do hospedeiro, quer através de fenômenos inflamatórios e imunologicamente mediados⁶. A literatura vem mostrando uma possível relação entre obesidade e destruição periodontal, mas os fatores determinantes desse processo ainda não estão esclarecidos^{10,16,23}.

Nesse particular, em 2009, Socransky, Haffajee¹⁰ evidenciaram que pacientes com sobrepeso ou obesos apresentam maior risco para o desenvolvimento de perda de inserção conjuntiva e mostravam uma microbiota bucal peculiar, com maior participação de algumas espécies microbianas anaeróbias, como *T. forsythia*.

Estudos recentes demonstram que as adipocinas provenientes do tecido adiposo, podem se converter em moléculas pró-inflamatórias (Leptina, IL-6, TNF- α e interferon) e moléculas anti-inflamatórias (Adiponectina, TGF- β , IL-4 e PAI-1), atuando assim na regulação do sistema imunológico, indução de células neoplásicas e reações alérgicas, além de mecanismos de regulação da glicemia, anti-inflamatória, antiangiogênica e antitumoral, respectivamente. Portanto sua capacidade de secreção de mediadores inflamatórios comuns aos da doença periodontal, pode explicar o sinergismo existente entre a gravidade das periodontopatias¹⁰ em pacientes obesos, onde as adipocinas pró-inflamatórias são elevadas.

2. ATEROSCLEROSE

A doença cardiovascular aterosclerótica se manifesta com o depósito de gordura, colesterol, cálcio, produtos de degradação celular, fibrina e monócitos no interior das artérias, formando assim as placas ateromatosas. A aterosclerose é fenômeno normal ao envelhecimento, contudo quando associada a fatores de risco como o fumo, álcool, obesidade, sedentarismo e dieta rica em lipídeos, pode se tornar uma doença progressiva crônica²⁴. O acúmulo das placas ateromatosas no interior das artérias em contato com o sangue sofre coagulação e diminui gradativamente a luz das artérias afetadas, dificultando a passagem do fluxo sanguíneo, sobrecarregando o músculo cardíaco que eleva a pressão sanguínea no interior das artérias. A obstrução da luz das artérias pode causar isquemias, derrames cerebrais, infartos do miocárdio, além do desprendimento súbito da placa ateromatosa, que ganha

a corrente sanguínea na forma de trombo, podendo se alojar em outros órgãos, causando assim trombozes, derrames e embolias.

Os ateromas formados no interior das artérias ateroscleróticas constituem-se em nichos ideais à implantação de uma microbiota suplementar¹⁵. Batista et al.², concluíram por meio de revisão sistemática, que estudos onde as placas ateromatosas foram identificadas por meio de ultrassonografia, a doença periodontal demonstra clara associação com a aterosclerose subclínica, pois todos os artigos analisados, independentemente do desenho de estudo, mostraram associação estatisticamente significativa, mesmo após ajuste por fatores de confundimento.

Essa forte associação baseia-se em hipóteses onde a doença periodontal (DP) crônica que é constituída de bactérias, principalmente *Porphyromonas gingivalis*⁸, ganham a corrente sanguínea através de simples traumas como a escovação, se alojam nas paredes dos vasos e produzem injúria vascular direta. Outros estudos sugerem o envolvimento de fatores imunológicos e inflamatórios comuns a ambas as doenças. Na DP ocorre a formação de citocinas (Tromboxano A₂, Interleucina 1 β , Interleucina 6 e Fator de Necrose Tumoral), além das Proteínas C-Reativas²² as quais são produzidas como respostas imediatas do organismo à qualquer tipo de agressão, iniciando-se assim um processo inflamatório. Os mediadores inflamatórios das periodontopatias são comuns aos presentes no processo inflamatório na aterosclerose¹⁷, mas as Proteínas C-Reativas são consideradas sinalizadores de risco cardíaco ao indivíduo quando elevadas⁴, e esta pode ser uma evidente associação entre as doenças^{3,22}.

Os fatores imunológicos correlacionados a ambas as doenças, seriam devido às bactérias ativarem as citocinas inflamatórias, bem como imunoglobulinas e monócitos, elevando seus níveis séricos e, da mesma forma, a deposição dessas células nas placas ateromatosas^{3,24}. Essas hipóteses podem assim explicar as influências recíprocas na etiologia e patogênese da

DP e das demais doenças cardiovasculares, porém mais estudos controlados devem ser realizados para fortalecer quais os mecanismos envolvidos nessa associação tão evidente na literatura^{3,24}.

3. DIABETE

Dentre as endocrinopatologias, a diabetes é a mais frequente, acometendo a população mundial cada vez mais precocemente, sendo caracterizada como diabetes Tipo 1 (DM1) autoimune, onde há a destruição das células beta produtoras de insulina e pela diabetes Tipo 2 (DM2) onde ocorre a contínua produção de insulina pelo pâncreas, porém devido a uma incapacidade de absorção das células musculares e adiposas a glicose na corrente sanguínea não consegue ser suficientemente metabolizada, criando a chamada "resistência Insulínica"⁵.

O paciente diabético está mais propenso a desenvolver complicações em cirurgias, alteração visual e problemas vasculares que comprometem a diapedese, provocando uma insuficiência vascular periférica que desencadeia distúrbios de cicatrização, alterações fisiológicas e que diminuem a reatividade imunológica, aumentando a susceptibilidade às infecções⁵.

A associação entre a doença periodontal e o diabetes Tipo 2, é fortemente baseada na literatura devido a doença periodontal ativar a imunidade inata através da regulação de secreção de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos e leucócitos polimorfonucleares. Nas periodontopatias, devido a presença de bactérias Gram-negativas que liberam uma endotoxina lipopolissacarídea (LPS), é desencadeada uma resposta imunológica exacerbada, aumentando consideravelmente os níveis locais de citocinas pró-inflamatórias como a (IL)-1 β , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandina E₂. Estas ganham a circulação sistêmica, onde podem perpetuar o estado inflamatório a órgãos e tecidos^{1,20}.

O aumento de interleucinas nos tecidos aumenta a resistência à insulina e os níveis de glicose circulante, pois em pacientes diabéticos há a deposição de AGES

(advanced glycation end products) que ao se ligarem em seus receptores (RAGEs), estimulam macrófagos a secretarem mediadores inflamatórios como a interleucina 1 e 6, fator de crescimento I, fator de necrose tumoral alfa, prostaglandina e fator estimulador de colônias dos granulócitos. Tais mediadores estimulam a transformação do colágeno em compostos menos solúveis, o que acarreta uma dificuldade de cicatrização, ativam osteoclastos e collagenases conduzindo assim à destruição do osso e tecido conjuntivo, e atuam sobre a gravidade da própria DP agravando assim o quadro de diabetes do paciente, deixando-o susceptível a complicações, mesmo em paciente diabetes controlados^{1,20}.

Essa interação de mediadores inflamatórios e imunossupressão na doença periodontal e na diabetes mellitus pode explicar como ambas, há anos, veem sendo fortemente associadas. Tal associação atribuiu à DP o patamar de ser considerada pela endocrinologia o sexto fator de complicação da diabetes mellitus, onde o controle do biofilme para a prevenção do desenvolvimento da DP, bem como o combate para a remissão das periodontopatias em pacientes diabetes controlados e não controlados, se tornaram ações inseridas nos protocolos de manejo do paciente diabético¹.

4. ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide (AR) ou a artrite infecciosa crônica é uma doença autoimune sistêmica, onde o sistema imunológico passa a produzir imunoglobulinas contra proteínas do organismo localizadas nas articulações e líquidos sinoviais, levando o paciente a desenvolver quadros de artrite nas articulações, deformidades e limitações de movimento permanentes, rigidez matinal por pelo menos uma hora, fadiga e perda de peso⁴.

Nos sítios de desenvolvimento da AR, ocorre a sinalização das proteínas do organismo pelas imunoglobulinas que desencadeiam a cascata inflamatória com o recrutamento de macrófagos e

monócitos secretores de IL-1 e TNF- α , mediadores comuns ao da doença periodontal, porém a literatura demonstra também a associação entre a AR e DP devido a presença de bactérias Gram-negativas anaeróbias as quais são frequentemente detectadas na DP e nos sítios de inflamação na AR, exacerbando localmente e diretamente a inflamação nas articulações afetadas e endocárdio⁴.

A *Porphyromonas gingivalis*, em particular, é capaz de invadir os condrócitos humanos isolados de articulações do joelho, interferindo no ciclo celular e induzindo a apoptose dessas células¹⁹. Outro fator seria que a *P. gingivalis* expressa o peptídeo arginina deiminase (PAD), que converte a argenina em citrulina, pelo processo de citrulinização. Este processo que é comum a algumas proteínas humanas, está associado à fisiopatologia da RA, que apresenta uma baixa intolerância às proteínas citrulinadas no líquido sinovial, desencadeando o desenvolvimento de imunoglobulinas contra essas proteínas presentes nas articulações e tendões⁴.

A associação clínica da DP e da AR foi demonstrada por Ishi et al.¹¹ em 2008, onde as condições periodontais de 39 pacientes portadores de AR foram comparadas às condições periodontais de 22 pacientes saudáveis. Neste estudo pacientes com AR tinham menos dentes, maior prevalência de sítios com placa dental e uma maior frequência de sítios com perda de inserção conjuntiva avançada. Embora a prevalência da placa dental tenha sido maior no grupo de teste (teste qui-quadrado, $p = 0,0006$), o percentual de sítios mostrando sangramento gengival não foi diferente (teste exato de Fisher, $p > 0,05$), sugerindo assim forte associação somente entre a DP e a AR.

Os mecanismos inflamatórios e imunomoduladores associados a ambas as doenças ainda necessitam de mais investigações para que se possa determinar quais os parâmetros etiológicos comuns a DP e a AR.

DISCUSSÃO

A doença periodontal é uma afecção infecciosa

crônica estabelecida pela permanência de biofilme no sulco gengival que passa a agredir localmente os tecidos de sustentação do dente, bem como a ativar vias alternativas de inflamação (Sistema Complemento) no local da injúria que, muitas vezes, pioram o quadro de agressão e levam a perda do elemento dentário. Pacientes portadores da doença periodontal devem manter o controle do biofilme através de raspagem e alisamento coronaradicular periodicamente, afim de manter os elementos dentários⁷.

Em pacientes com doenças sistêmicas crônicas, o desenvolvimento da doença periodontal se mostra elevado devido a fatores inflamatórios e infecciosos comuns a ambas as doenças²¹ desenvolvendo entre elas um sinergismo, gerando um círculo vicioso onde mecanismos inflamatórios das doenças sistêmicas afetam localmente os sítios propensos ao desenvolvimento da doença periodontal, que por sua vez, através da resposta a agentes infecciosos, passam a liberar localmente e na corrente sanguínea mais substâncias pró-inflamatórias que podem atuar no agravamento das doenças sistêmicas, porém o início desse círculo vicioso ainda é muito discutido¹⁸, pois alguns estudos apontam a DP como fator predisponente ao desenvolvimento de doenças sistêmicas.

A modificação de hábitos alimentares, tipos de trabalhos oferecidos nas cidades e o sedentarismo conferem ao homem moderno a maior propensão ao desenvolvimento de doenças crônicas cardíacas, bem como o sobrepeso e a obesidade. Este novo perfil de paciente não é exclusividade dos grandes centros, mas está distribuído por todo território brasileiro, tanto que, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), um terço da população brasileira se encontra em sobrepeso. Aliada ao sobrepeso e à obesidade, a diabetes melito é uma doença metabólica muito frequentemente associada, de maneira que se torna um dos principais motivos para a realização de cirurgias bariátricas. O novo perfil de paciente onde é frequente o desenvolvimento de mais de uma doença crônica ao

mesmo tempo, eleva o risco de desenvolvimento da DP, pois a grande gama de substâncias pró-inflamatórias na corrente sanguínea pode atuar de maneira agressiva e uniforme por todo o organismo^{7,21}.

Os mecanismos inflamatórios e imunológicos que podem estar envolvidos de maneira sinérgica na DP e nas doenças sistêmicas apresentadas ainda necessitam de maiores esclarecimentos, porém uma associação clínica é visivelmente atribuída entre as patologias, devendo ser necessários estudos clínicos e laboratoriais em larga escala¹⁸ para a determinação dos fatores realmente simbióticos e/ou sinérgicos.

CONCLUSÃO

As doenças sistêmicas crônicas crescentemente vêm sendo associadas às periodontopatias devido a mecanismos inflamatórios e imunoreguladores comuns a ambas as doenças que conferem influências recíprocas na etiopatogenese e agravamento de ambas. Um melhor esclarecimento das vias envolvidas na associação da doença periodontal com as doenças crônicas debilitantes da sociedade atual pode, no futuro, promover o desenvolvimento de terapias farmacológicas coadjuvantes no controle de ambas as doenças. Entretanto a associação clínica evidenciada pela literatura deve desde já direcionar o profissional a promover tratamento periodontal na prevenção do desenvolvimento e manutenção da saúde sistêmica de paciente portadores de doenças sistêmicas crônicas.

ABSTRACT

Periodontal disease has been increasingly associated as a supporting factor, and even a precursor to some systemic diseases. Just aim of this paper was to analyze by reviewing the literature, the possible mechanisms involved in the etiopathogenesis of periodontal disease that are common to the current systemic diseases such as obesity, atherosclerosis, diabetes and rheumatoid arthritis. The articles were analyzed with in the publication period of the years 2006 to 2011 and were surveyed in the databases PubMed, LILACS and SciELO. Of a total of 907 articles found by searching the indices and their associations, were selected by inclusion criteria

93 articles. For the preparation of this literature review, only 24 articles were selected because they are based on inflammatory mechanisms, metabolic and infectious, where the considerations for the strongest associations in the literature. This literature review reinforces the association of periodontal disease with systemic diseases analyzed due to presence of inflammatory and immunological mechanisms and similar synergism between the two diseases, but some hypotheses still need further clarification. The professional should stick to recent discoveries associations to promote periodontal treatment in preventing the development of systemic diseases, as well as in maintaining the systemic health of patients already suffering from chronic systemic diseases.

Keywords: Periodontal Disease; Atherosclerosis; Obesity; Diabetes Mellitus, Rheumatoid Arthritis.

RESUMEN

La enfermedad periodontal se ha asociado cada vez más como un factor de apoyo e incluso precursor de algunas enfermedades sistémicas. Así objetivo de este trabajo fue analizar vía revisión bibliográfica, los posibles mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal que son comunes a las enfermedades sistémicas de hoy tales como la obesidad, la arteriosclerosis, la diabetes y la artritis reumatoide. Los artículos fueron analizados dentro del período de publicación de 2006 a 2011 y fueron encuestados en la base de datos PubMed, LILACS y SciELO. De un total de 907 artículos encontrados mediante búsqueda por indizadores y sus asociaciones, se han seleccionado los criterios de inclusión 93 artículos. Para la realización de esta revisión de la literatura, sólo 24 artículos fueron seleccionados debido a que se basan en los mecanismos inflamatorios, metabólicos e infecciosos, dónde están las consideraciones de las asociaciones más fuertes para la literatura. Esta revisión de la literatura refuerza la asociación de la enfermedad periodontal con enfermedades sistémicas analizados debido a la presencia de mecanismos inflamatorios e inmunológicos y la sinergia similar entre ambas enfermedades, pero algunas hipótesis todavía necesita más explicaciones. El profesional debe pegarse a las asociaciones de los descubrimientos recientes para promover el tratamiento periodontal en la prevención del desarrollo de enfermedades sistémicas, así como en el mantenimiento de la salud sistémica de los pacientes que ya sufren de enfermedades sistémicas crónicas.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal; Atherosclerosis; Obesidad; Diabetes Mellitus; Artritis Reumatoide.

REFERÊNCIAS

- Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes, R; Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito; Arq Bras Endocrinol Metab; 2007; 51:1050-57;
- Batista RM, Zandonade E, Roelke LH, Emmerich AO, Rosetti EP, Molina MCB, et al; Associação entre doença periodontal e aterosclerose subclínica: uma revisão sistemática; J Vasc Bras; 2011; 10:229-36;
- Craig R; Destructive periodontal diseases, systemic inflammation, and atherosclerotic complications: the emerging role of the dental profession; CDA J; 2009;37:773-7;
- Detert J, Pischon N, Burmester, GR, Buttgerit F; The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease; Arthritis Res Ther; 2010; 12:218; doi:10.1186/ar3106
- Fardin AC, Marcondes-Aranega A, Gaetti-Jardim EC, Ramos MMB, Lins AS, Gaetti-Jardim Jr, E; Cuidados especiais no atendimento cirúrgico de pacientes diabéticos; Rev Odontol; 2009; 9:524-33;
- Feng Z, Weinberg A; Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues; Periodontology 2000; 2006; 40(1):50-76, 2006;
- Ghali RF; The potential link between periodontitis and systemic diseases – an overview; J Advanc Med Res; 2011;1: 24-35;
- Gotsman I, Lotan C, Soskolne WA, Rassovsky S, Pugatsch T, Lapidus L, et al; Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome; J Periodontol; 2007; 78:849-58;
- Greenberg, AS, Obin, M; Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism; Am J Clin Nutr; 2006; 83:461-5;
- Haffajee AD, Socransky SS; Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella Forsythia*; J Clin Periodontol; 2009; 36:89-99;
- Ishi EP, Bertolo MB, Rossa-Junior C, Kirkwood KL, Onofre MA; Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis; Braz Oral Res; 2008; 22:72-7;
- Kahn S, Mangialardo ES, Garcia CH, Namen FM, Galan-Júnior J, Machado WAS; Controle de infecção oral em pacientes internados: uma abordagem direcionada aos médicos intensivistas e cardiologistas; Ciênc; saúde coletiva 2010; 15(Supl; 1):1819-26;
- Koren O, Spora O, Felinb J, Fâkb F, Stombaughd J, Tremarolib V, et al; Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis; PNAS; 2011;108(Suppl; 1):4592-8

14. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO; Obesity and cardiovascular disease; Risk factor, paradox, and impact of weight loss; J Am Col Cardiol; 2009; 53:1925-32;
15. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F; Obesity and periodontitis in 60 -70 year-old men; J Clin Periodontol; 2007; 34:461-6;
16. Loux TJ, Haricharan RN, Clements RH, Kolotkin RL, Bledsoe SE, Haynes B, et al; Health-related quality of life before and after bariatric surgery in adolescents; J Ped Surg; 2008;43:1275-9
17. Maekawa T, Takahashi N, Tabeta K, Aoki Y, Miyashita Y, Miyauchi S, et al; Chronic oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile; PLoS ONE; 2011; 6:1-15;
18. Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, Takaichi M, Takahashi Y, Wara-Aswapati N, et al; Relationship between periodontitis and diabetes - importance of a clinical study to prove the vicious cycle; Inter Med; 2010; 49:881-5;
19. Pischon N, Roehner E, Hocke A, N'Guessan P, Mueller HC, Matziolis G, et al; Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes; Ann Rheum Dis; 2008; 68:1902-7;
20. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR; Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status; J Can Dent Assoc; 2010; 76:1-7;
21. Weidlich P, Cimões R, Pannuti CM, Oppermann RV; Association between periodontal diseases and systemic diseases; Braz Oral Res; 2008; 22(Spec Iss 1):32-43;
22. Xu F, Lu B; Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study; Atherosclerosis; 2008; 218:536-42;
23. Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuutila M; Association between body weight and periodontal infection; J Clin Periodontol; 2008; 35:297-304;
24. Zelkha SA, Freilich RW, Amar S; Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity; Periodontol 2000; 2011;54:207-21;

Correspondência

Prof.Dr. Elerson Gaetti Jardim Júnior
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP
egaettij@foa.unesp.br