

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES – UNIT PE
Curso de Graduação Bacharelado em Odontologia

Jair Pedro da Silva

Tcharles Gabriel Menezes da Silva Soares

**INFLUÊNCIA GENÉTICA EM PACIENTES COM PERIODONTIA: REVISÃO DA
LITERATURA**

Recife-pe, 2019

Jair Pedro da Silva

Tcharles Gabriel Menezes da Silva Soares

**INFLUÊNCIA GENÉTICA EM PACIENTES COM PERIODONTIA: REVISÃO DA
LITERATURA**

Artigo apresentado ao Centro Universitário
Tiradentes como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgião dentista.

Professora Orientadora: Dr^a Edlene Lima Ribeiro

Recife-pe, 2019

INFLUÊNCIA GENÉTICA EM PACIENTES COM PERIODONTIA: REVISÃO DA LITERATURA

Jair Pedro da Silva¹

Tcharles Gabriel Menezes da Silva Soares¹

Edlene de Lima Ribeiro²

RESUMO

A doença periodontal, produzida por bactérias gram-negativas, é uma doença de caráter inflamatório, cuja etiologia é a placa bacteriana. As variações de polimorfismos genéticos presentes em mediadores químicos da resposta imune em doenças sistêmicas, de origem inflamatória, provam a correlação com o fator genético. Além das reações imunes e o desenvolvimento de técnicas de análise do DNA que ocorrem ininterruptamente nessa doença, permitiram que se verificasse a presença de variações ou polimorfismos genéticos nos componentes inflamatórios em grupos de indivíduos diretamente ligados à periodontite. Outra característica que chama a atenção da genética, como um fator de suscetibilidade, é a periodontite, fato desta ser um sinal clínico presente em muitas das Síndromes Genéticas presentes na história da medicina. Diante do exposto, essa pesquisa tem como objetivo analisar a associação genética com a periodontia em determinadas patologias tais como problemas cardiovasculares e diabéticos. Utilizamos um acervo de doze artigos para desenvolver essa nossa revisão, com o intuito de passar para o leitor a máximo de aprendizado possível e necessário para poder identificar tais problemas e amenizá-los quando possível e ter esperança que este trabalho vai desencadear senso de pesquisa em várias outras pessoas que se possível desenvolveram trabalhos excepcionais.

PALAVRAS-CHAVES Genética, Doença periodontal, Periodontite.

ABSTRACT

Periodontal disease, produced by gram-negative bacteria, is an inflammatory disease whose etiology is a bacterial plaque. The genetic polymorphism variables present in mediators of the immune response in systemic diseases, of inflammatory origin, prove the interference with the genetic factor. In addition, the analysis and development of DNA analysis techniques occur gradually in the disease, allowing the presence of functions or polymorphisms in the physical components to be verified in groups of individuals directly linked to periodontitis. Another characteristic that calls the attention of genetics as a factor of susceptibility is a periodontitis, the fact that it is a clinical sign present in many of the Genetic Syndromes present in the history of medicine. In view of the above, this research aims to analyze the genetic association with periodontics in certain pathologies such as cardiovascular and diabetic problems. We have used a collection of twelve articles to develop our review in order to provide the reader with the maximum possible and necessary learning in order to identify such problems and to soften them when possible and hope that this work will unleash a sense of research in several people who, if possible, have developed exceptional jobs.

KEYWORDS Genetics, Periodontal disease, Periodontitis.

1. INTRODUÇÃO

Para as condições periodontais, há três grandes grupos, grupo 1. Saúde Periodontal, Condições e Doenças Gengivais, subdividido em: 1.1 – Saúde Periodontal e Saúde Gengival e 1.2 – Gengivite Induzida pelo Biofilme. 1.3 – Doenças Gengivais Não Induzidas pelo Biofilme.

2. Periodontite, subdividido em: 2.1 – Doenças Periodontais Necrosantes, 2.2 – Periodontite, 2.3 – Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas.

3. Outras Condições que Afetam o Periodonto, subdividido em: 3.1 – Manifestações Periodontais de Doenças ou Condições Sistêmicas (Doenças ou Condições Sistêmicas que Afetam os Tecidos Periodontais de Suporte), 3.2 – Abscessos Periodontais e Lesões Endoperiodontais, 3.3 – Condições e Deformidades Mucogengivais, 3.4 – Forças Oclusais Traumáticas, 3.5 – Fatores Relacionados ao Dente e às Próteses Para as condições peri-implantares, estas foram divididas em 1. Saúde Peri-Implantar, 2. Mucosite Peri-Implantar, 3. Peri-Implantite, 4. Deficiências nos Tecidos Peri-Implantares Moles e Duros.

A doença Periodontal (DP) é definida como uma patologia que evolui continuamente com períodos de exacerbação e de remissão, resultando de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos, com níveis de prevalência elevados, sendo a segunda maior causa de patologia dentária na população humana de todo o Mundo (ALMEIDA, *et. al*, 2006).

As principais espécies bacterianas associadas à DP são *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Prevotella intermedia*, cuja prevalência varia nas diversas etnias e populações geograficamente distintas, sendo uma doença infecciosa crônica, multifatorial associada a microrganismos anaeróbios (ARMITAGE, 2004; SLOTS, 2013).

A DP é um nome genérico que engloba uma série de alterações patológicas que ocorrem no periodonto que por sua vez é a denominação dada ao Periodonto; salienta-se entre ele a gengiva, o osso alveolar, o cemento e o ligamento periodontal. Embora existam inúmeras doenças periodontais, elas podem ser agrupadas em dois grandes grupos: gengivite e periodontite alveolar (KINANE ET AL., 2003; KINANE ET AL., 2011).

A gengivite é uma condição inflamatória causada pela placa bacteriana, como demonstrado de forma inequívoca por *LÖE ET.AL.,1993*. 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*).

Relativamente à periodontite, em um estudo recente nos Estados unidos da América 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*). Além do fator idade que prevalece bastante essa porcentagem elevada a partir desse período de idade, portanto deve-se ter um cuidado redobrado indo ao dentista e fortalecendo essa higiene oral em casa e nos ambientes de convívio social.

A 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*). Vários outros trabalhos vem acrescentando cada vez mais nas plataformas de pesquisas e estudos dessa área, com o intuito de melhorar cada vez mais a saúde bucal de um todo em geral.

A associação com as doenças cardiovasculares é aquela que mais tem sido estudada e conseqüentemente aquela para a qual existe maior evidência científica (*BAHEKAR ET AL., 2007; CULLINAN AND SEYMOUR, 2013; TONETTI AND VAN DYKE, 2013*). Neste contexto, a periodontite pelo seu caráter inflamatório crônico parece estar associada a um risco cardiovascular acrescido (*SPAHR ET AL., 2006*). A bacteremia 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; KEBSCHULL ET AL., 2010*).

A American Heart Association (AHA) publicou recentemente uma pesquisa, afirmando que de fato existe uma associação entre a periodontite e a doença aterosclerótica, bem como o benefício da terapêutica periodontal para reduzir a inflamação sistêmica e a disfunção endotelial (*LOCKHART ET AL., 2012; D'AIUTO ET*

AL., 2013). A pesquisa 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).

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 (LÖE, 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). Isto acontece por conta da baixa imunidade e a dificuldade de reparo do tecido por conta da patologia presente.

Os mecanismos fisiopatológicos implicados parecem ser resultado da hiperglicemia crônica 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 controle glicêmico em diabéticos, aumentando conseqüentemente o risco de outras complicações da diabetes (SAREMI ET AL., 2005; SHULTIS ET AL., 2007; BORGNAKKE ET AL., 2013).

A investigação genética em periodontologia está focada essencialmente nos SNPs (polimorfismo de nucleotídeo simples) genes responsáveis por moléculas, com um papel na imuno regulação e/ou no metabolismo como as citocinas, os receptores da superfície celular, as quimiocinas, as enzimas e outros relacionados com o reconhecimento antigênico (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*).

Diante disso, este artigo apresenta uma revisão da literatura sobre a influência genética em pacientes com periodontia, isto significa que abordaremos estudos que comprovem ou não a correlação dos fatores genéticos na periodontia. Veremos também que desde muitos anos atrás os egípcios, hebraicos, gregos e romanos acentua já a importância da saúde da boca no bem-estar geral dos indivíduos.

2. METODOLOGIA

A revisão de literatura foi baseada em informações literárias publicadas em forma de artigos, livros e revistas científicas. Sendo de interesse principalmente, aquelas informações que tenham uma abordagem relevante, científica e atualizada no contexto da obra. O levantamento bibliográfico e pesquisas foram realizados na biblioteca virtual de Saúde (BVS), nas seguintes bases de dados: *PUBMED (PUBLIC MEDLINE)*, *SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE (SCIELO)*, *LITERATURA LATINO-AMERICANA DO CARIBE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE (LILACS)*. Selecionamos 12 artigos para desenvolver esta revisão, os descritores utilizados foram os seguintes: Classificação das doenças periodontais, Citocinas, periodontite e genética.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A doença periodontal

A doença Periodontal é uma infecção crônica, produzida por bactérias gram-negativas, com níveis de prevalência elevados, sendo a segunda maior causa de patologia dentária na população humana de todo o Mundo. É definida como uma doença sito-específica, que evolui continuamente com períodos de exacerbação e de remissão, resultando de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença

de bactérias e seus produtos. As manifestações clínicas da doença são dependentes das propriedades agressoras dos microrganismos e da capacidade do hospedeiro em resistir à agressão (*BRUNETTI 2004; ALMEIDA ET AL 2006*).

Embora o mais importante mecanismo de defesa reside na resposta inflamatória que se manifesta inicialmente como gengivite é uma situação reversível, caso sejam removidos os fatores etiológicos (bactérias). Contudo, tem um papel precursor na perda de inserção ao periodonto, se os fatores etiológicos não forem eliminados. Variações na eficácia protetora do processo inflamatório e o potencial patogênico das bactérias podem ser a causa principal das diferenças encontradas na susceptibilidade à Doença Periodontal. O processo inflamatório desencadeado pode culminar com a instalação de uma periodontite que corresponde a uma situação de inflamação com destruição do periodonto e ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progredem até haver destruição do ligamento periodontal e migração apical do epitélio juncional. (*ALMEIDA, ET AL. 2006*).

Existe um acúmulo de placa bacteriana, ao nível dos tecidos mais profundos, causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar. 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*).

3.2 Componentes genéticos para doença periodontal

Ao longo das últimas décadas, com base em dados científicos e clínicos, têm sido consolidada esta ideia da influência significativa da genética na periodontite, particularmente na resposta inflamatória que a constitui (*YOSHIE ET AL., 2007*).

A complexidade dos mecanismos fisiopatológicos da periodontite e os fatores genéticos e ambientais contribuem conjuntamente para a apresentação clínica da doença (Adaptado de *GANDHI AND KOTHI WALE, 2012*).

MICHALOWICZ ET AL. (2000) num estudo com gêmeos monozigóticos estimaram que a periodontite crônica no adulto tem uma herdabilidade 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*). A constituição genética confere uma predisposição basal para o desenvolvimento da doença, mas depois ao longo da vida as agressões ambientais, a que o indivíduo vai se expondo, essa predisposição vai aumentando, atingindo ou não o limiar que desencadeia a doença.

Assim, a identificação precoce destes fatores 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*). No entanto, compreender que os fatores 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 (*LAINE ET AL., 2012*).

3.3 A importância da hereditariedade e da genética na doença periodontal

Os geneticistas demonstram que a hereditariedade específica afeta uma gama notavelmente ampla de comportamentos. Segundo eles, além das características físicas, como cor de olhos, tipo sanguíneo, altura, magreza, obesidade, são claramente herdadas. E os fenótipos para traços mais complexos relacionados com a saúde, a inteligência e a personalidade estão sujeitos tanto a forças hereditárias quanto ambientais (*PAPALIA & OLDS, 2006*).

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 (*ZHANG ET AL., 2011; LAINE ET AL.,*

2012). Os single nucleotide polymorphisms (SNPs) são pequenos fragmentos de ADN que diferem entre si num único par de bases 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*). Pesquisas recentes levantaram novas questões, principalmente relacionadas com quais os genes envolvidos e quais as vias patológicas relevantes, mas reforçam 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*). A investigação genética em periodontologia está focada essencialmente nos SNPs em genes responsáveis por moléculas com um papel na imuno regulação e/ou no metabolismo como as citocinas, os receptores da superfície celular, as quimiocinas, as enzimas e outros relacionados com o reconhecimento antigênico (*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*).

3.4 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*).

3.5 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).

3.6 INTERLEUCINA-6

A IL-6 é uma citocina com elevado pleiotropismo, desempenhando várias funções importantes na regulação do processo inflamatório, na hematogênese, na resposta imunitária e na oncogênese (*KISHIMOTO, 2005*). 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).

4. CONCLUSÃO

Podemos concluir que a doença periodontal depende de vários fatores que levam o indivíduo a desenvolver uma perda dos tecidos conjuntivos e ósseos. Para se manifestar esse acometimento depende de fatores como a má higiene, a idade avançada e a suscetibilidade genética de cada indivíduo. Essa suscetibilidade depende de como a resposta inflamatória de defesa do indivíduo reage a bacteremia. A influência genética, pode potencializar o desenvolvimento da periodontite crônica, fazendo com que haja uma interferência fundamental no nível de intensidade de um processo inflamatório, dependendo das interferências e agressões no ambiente em que o indivíduo esteja, ele atinja o acometimento ou não da doença. A importância de descobrir fatores que poderiam facilitar a identificação de indivíduos mais suscetíveis a doença, traz subsídio para desenvolver terapias e estratégias para prevenir a doença periodontal.

REFERÊNCIAS

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.

Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 4:1-6.

Arakaki PA, Marques MR, Santos MCLG (2009) MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. J Biosci 34(2):313-320.

Arancibia SA, Beltrán J, 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.

Aren G, Sepet E, Özdemir D, Dinççag N, Güvener B, Firatli E. Periodontal health, salivary status, and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003;74:1789-95.

Armitage GC (2004) Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 34:9–21.

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.

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

Brookes AJ (1999) The essence of SNPs. *Gene* 234(2):177-186.

BRUNETTI, M. C. *Periodontia Médica. Uma abordagem integrada*. São Paulo: editora senac São Paulo, 2004. 633p.

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.

Clark IA (2007) How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 18(3):335-343.

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.

Clothier B, Stringer M, Jeffcoat M. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 21(3):451–66.

Cullinan MP, Seymour GJ (2013) Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol* 2000 62(1):271-286.

D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC (2013) Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 40(s14):S85-S105.

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.

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.

Dinarello CA (2000) Proinflammatory cytokines. *Chest* 118(2):503-508

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.

Ferreira SRG, Vannucci MG. Noções de diabetes mellitus para o não especialista. In: Brunette CM. *Periodontia Médica: Uma abordagem integrada*. São Paulo: Editora Senac, 2004. pp. 150-70.

Fuller K, Murphy C, Kirstein B, Fox SW, Chambers TJ (2002) TNF α potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology* 143(3):1108-1118.

Gandhi M, Kothiwale S (2012) Association of periodontal diseases with genetic polymorphisms. *Int J Genetic Engineering* 2(3):19-27.

Genco RJ, Glogfish V, Zambon J et al. Overview of risk factors for periodontal diseases and implications for diabetes and cardiovascular diseases. *Comp Educ Cont Dent*. 2001; 22(2 Spec No): 21-3.

Graves DT, Liu R, Oates TW (2007) Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathosis. *Periodontol* 2000 45(1):128-137.

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.

Irwin CR, Myrillas TT (1998) The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis* 4:43-47.

JAIN A, BATISTA EL JR, SERHAN C, STAHL GL, VAN DYKE TE. *Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model*. *Infect Immun.*; 71(10): 6012-8, 2003.

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.

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.

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.

Khader YS, Daoud AS, El-Qaderi SS, Alkhafaji A, Batayha WQ (2006) Periodontal status of diabetics compared with non diabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 20(1):59-68.

Laine ML, Crielaard W, Loos BG (2012) Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol* 2000 58:37-68.

Lindhe J. Patogênese da doença periodontal. In: Lindhe, J. *Tratado de Periodontologia Clínica e Implantodontia*. São Paulo: Guanabara Koogan, 1997.

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.

López ME, Coloca ME, Paez RG, Schallamach JN, Koss MA, Chervonagura A. Salivary characteristics of diabetic children. *Braz Dent J* 2003;14(1):26-31.

Löe H (1993) Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16(1):329-334.

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 Periodontal Res* 25(3):156-163.

Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989; 25;298(6676):779 – 81.

Mattila KJ, Nieminen Am Heart J 154(5):830- 837. MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298:779–781.

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.

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.

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.

Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas 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.

Okada H, Murakami S (1998) Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 9:248-266

PAPALIA, Diane; OLDS, Sally; FELDMAN, Ruth. *Desenvolvimento humano*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

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.

Preiss DS, Meyle J (1994) Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 65(5):423-428.

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, Dassanayake AP, Chhun N. Does Periodontal Therapy Reduce the Risk for Systemic Disease? *Dent Clin N Am*. 2010; 54 (1):163 – 81.

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.

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.

Smulow JB, Tureski SS, Hill RG. The effect of supragingival plaque removal on anaerobic bacteria in deep periodontal pockets. *J Am Dental Assoc*, 1983;107:737-42.

Spahr A, Klein E, Khusainova 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.

Stegeman CA. Oral manifestations of diabetes. *Home Healthc Nurse*. 2005;23(4):233–41.

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.

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* 65:147153.

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.

Xiong X, Buekens P, Fraser WD et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*. 2006; 113(2):135–43.

Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC (2007) The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* 43(1):102-132.

Zhang J, Sun X, Xiao L, Xie C, Xuan D, Luo G (2011) Gene polymorphisms and periodontitis. *Periodontol 2000* 56:102-124.