
  
**Doenças periodontais**

Profa. Dra. Marcia P.A.Mayer

Universidade de São Paulo  
 Instituto de Ciências Biomédicas  
 Departamento de Microbiologia  
 Laboratório de Microbiologia Oral


**Doenças Periodontais**

Inflamação dos tecidos de suporte do dente em resposta à microbiota.

Portanto depende da presença de

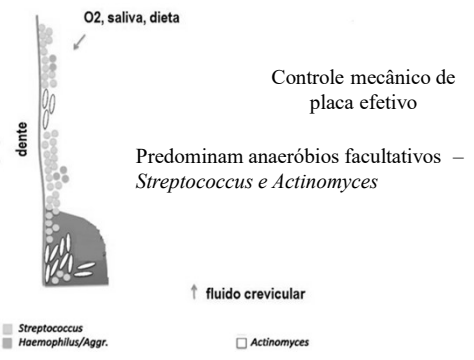
- microbiota distinta da encontrada na saúde
- e
- hospedeiro suscetível.

**Saúde Periodontal**



-Placa esparsa;  
 -ausência de sangramento à sondagem  
 -Profundidade de sondagem - 1 a 3 mm  
 - sem perda óssea radiográfica

**Saúde Periodontal**



O<sub>2</sub>, saliva, dieta

Controle mecânico de placa efetivo

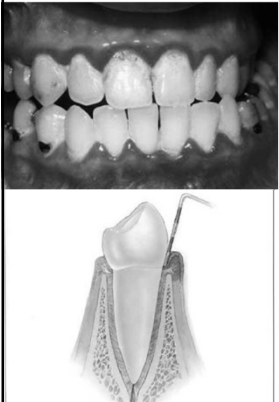
Predominam anaeróbios facultativos – *Streptococcus e Actinomyces*

↑ fluido crevicular

■ *Streptococcus*  
 ■ *Haemophilus/Aggr.*      □ *Actinomyces*

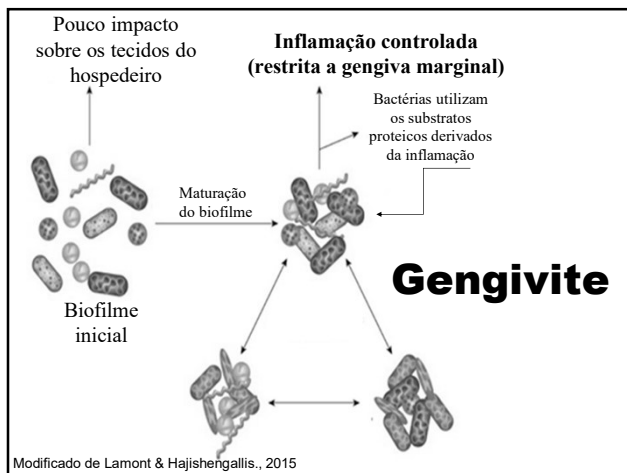
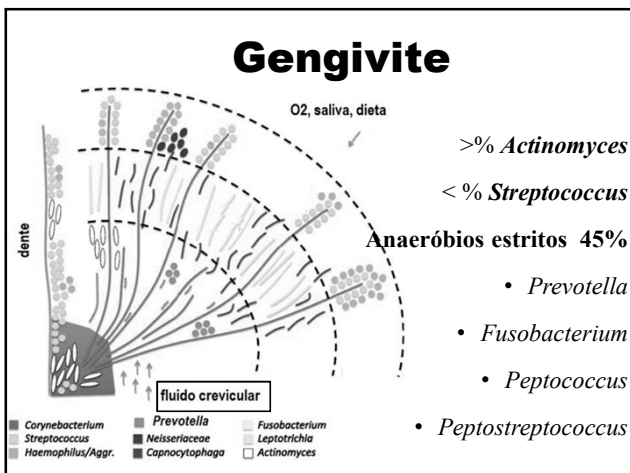
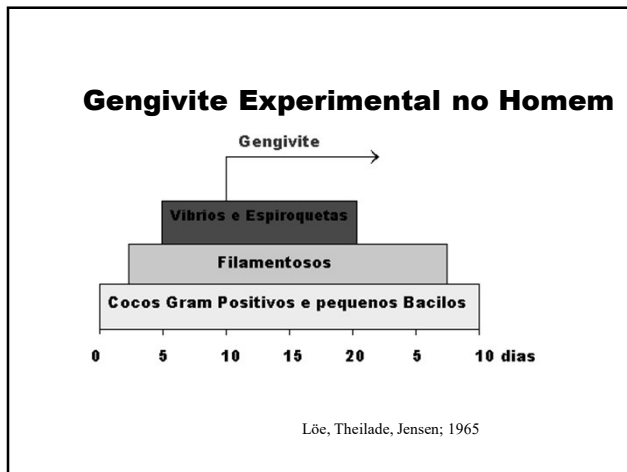
Modificado de Welsh et al., 2016

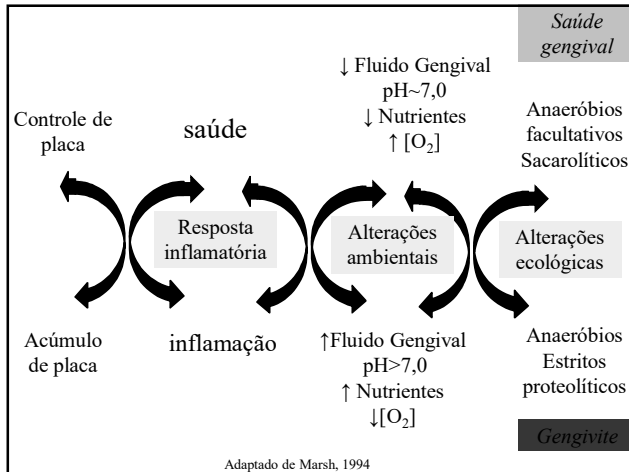
### Gengivite induzida pelo biofilme



inflamação da gengiva marginal

- Aumento da quantidade total de placa
- evidência de inflamação: edema, sangramento induzido ou espontâneo (>10% sítios).
- $PS \leq 3mm$
- Não há perda de inserção ou perda óssea radiográfica.
- Gengivite é Reversível.





### Periodontite

Doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental.

- inflamação dos tecidos periodontais
- destruição do ligamento periodontal com perda de inserção clínica e aumento da profundidade de sondagem (bolsa)
- perda óssea alveolar

### Periodontite

- Acúmulo de placa dental e cálculo
- sinais clínicos de inflamação, sangramento à sondagem, supuração. Aumento da profundidade de sondagem (bolsa periodontal), perda de inserção clínica, reabsorção do osso alveolar

### Periodontite

A Periodontite é classificada de acordo com seu:

#### Periodontites

- **ESTÁGIO** - relacionada com a severidade da doença (perda de inserção clínica em mm).
  - I - **1-2 mm** de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (< 15%).
  - II - **3-4 mm** de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%)
  - III - **5 mm ou mais** de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz
  - IV - **5 mm ou mais** de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz. Fatores que modificam o estágio: **perda dental de 5 ou mais dentes devido à periodontite.** ...

A Periodontite é classificada de acordo com seu

- **GRAU - velocidade de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica.**
  - Grau A – progressão lenta (razão % perda óssea/idade até 0,25 mm) e sem fatores de risco (tabagismo ou diabetes mellitus).
  - Grau B – progressão moderada (razão % perda óssea/idade 0,25-1 mm).

Fatores de risco : fumantes abaixo de 10 cigarros ao dia ou HbA1c < 7% em pacientes com diabetes.

- Grau C – progressão rápida (razão % perda óssea/idade > 1 mm) . A destruição excede ao esperado para a quantidade de biofilme. Períodos de rápida progressão e/ou acometimento precoce da doença .

Fatores de risco : tabagismo (10 ou mais cigarros/dia) ou pacientes com diabetes mellitus (HbA1c igual ou superior a 7%).

**Periodontite** **Periodontites**

A Periodontite é classificada de acordo com sua

- Extensão:
  - generalizada (30% dos dentes ou mais),
  - localizada (até 30% dos dentes afetados),
  - padrão molar/incisivo.

Tratamento Mecânico: Raspagem e aplanamento radicular

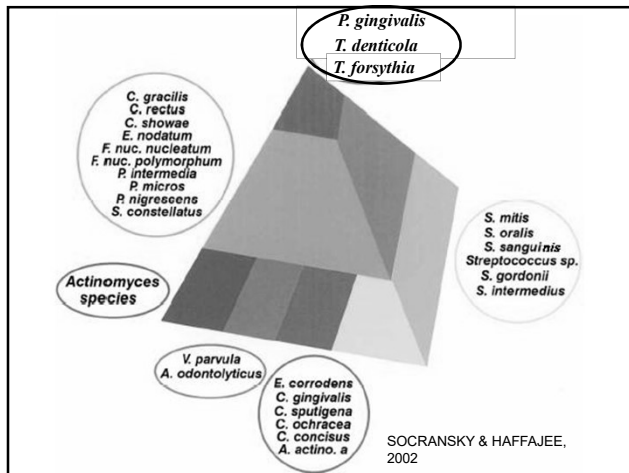
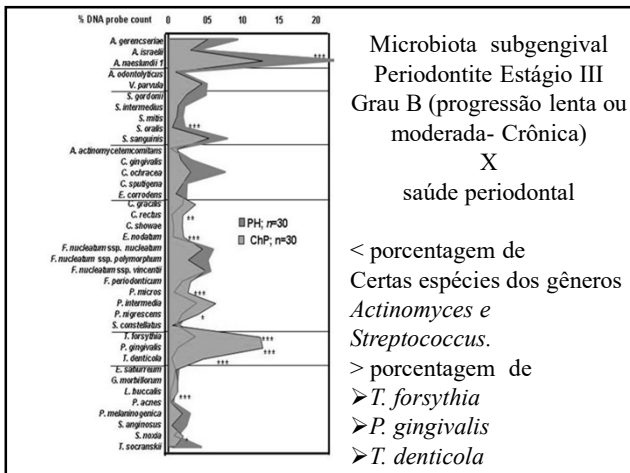
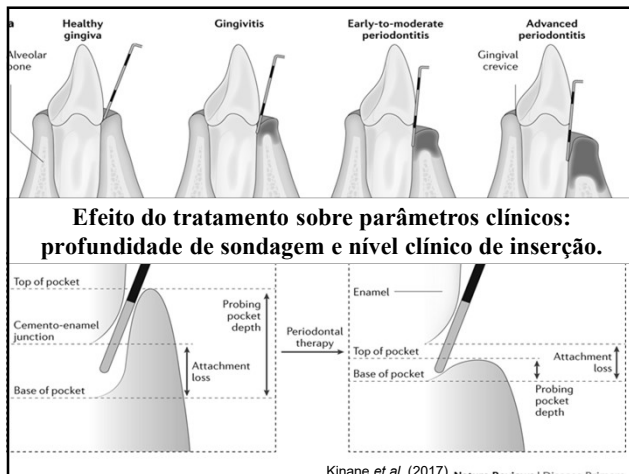
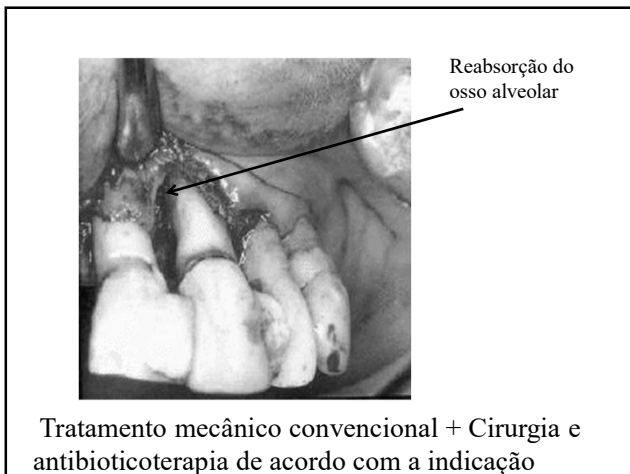
**Periodontite Estágio III Grau B Generalizada**

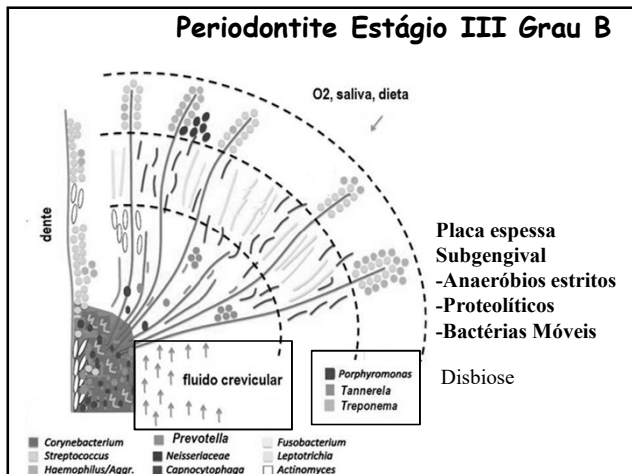
(Periodontite Crônica)

**Tratamento mecânico convencional:**

Cálculo supragengival

- Controle de placa  
- Raspagem supra e subgengival  
- Aplanamento radicular

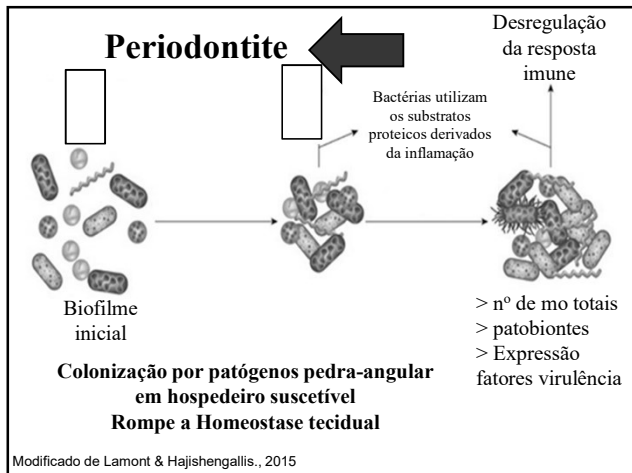




### Periodontite Estágio III

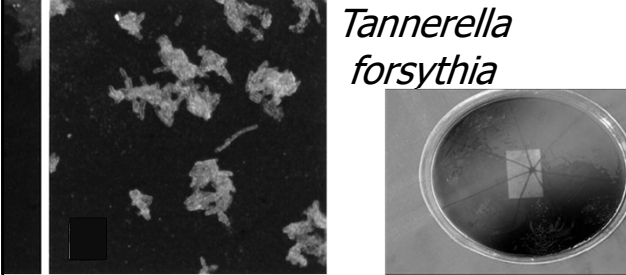
- Rateio Móvel/Imóvel 1:1
- 20 X mais espiroquetas que na saúde
- Anaeróbios estritos 90%
  - *Porphyromonas gingivalis*
    - *Tannerella forsythia*
    - *Treponema denticola*

É resultado de desequilíbrio da microbiota periodontal (disbiose).



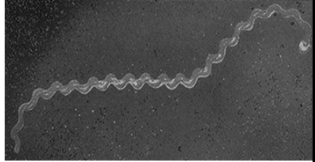
### *Porphyromonas gingivalis*

- ✓ cocobacilo Gram negativo
- ✓ anaeróbio estrito
- ✓ imóvel
- ✓ Proteolítico
- ✓ Assacarolítico
- ✓ **Manipula a resposta imune – patógeno pedra fundamental**



*Tannerella forsythia*

- ↓ bacilo Gram negativo com extremidades afiladas
- ↓ imóvel
- ↓ anaeróbio estrito
- ↓ proteolíticos
- ↓ Não sintetiza ácido N-acetil murâmico



*Treponema denticola*

- ✓ espiralado
- ✓ Gram negativo
- ✓ móvel
- ✓ anaeróbio estrito
- ✓ proteolítico

✓ Muito exigente quanto a suscetibilidade ao Oxigênio e necessidades nutricionais (a maioria dos Treponemas não foi ainda cultivada)

### Patógenos periodontais

Sobrevivência nos sítios subgingivais

- ↓ pH
- ↓ disponibilidade de nutrientes
- ↓ tensão de Oxigênio
- ↓ adesão aos tecidos ou a outros microrganismos
- ↓ Subversão das defesas do hospedeiro

### sulco gengival normal

**pH** ↑ ↻ Sucessão

### bolsa periodontal

O pH da bolsa periodontal é mais básico do que do biofilme supragengival e do biofilme subgingival de sítio saudável.

*P. gingivalis* se desenvolve em pH acima de 8,0

### Patógenos periodontais

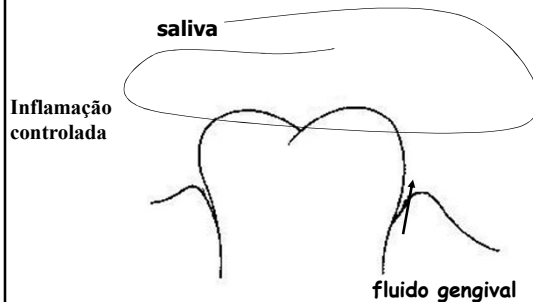
sobrevivência nos sítios subgingivais

↓ disponibilidade de nutrientes:

**O biofilme maduro favorece microrganismos que necessitam de nutrientes produzidos por outros membros da microbiota.**

**A inflamação favorece microrganismos que precisam de nutrientes do fluido gengival**

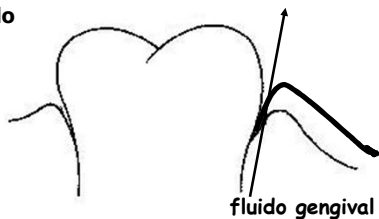
Nutrientes Endógenos produtos do hospedeiro



composição semelhante a do plasma: albumina, outras proteínas do hospedeiro, glicoproteínas incluindo moléculas do grupo heme

Nutrientes Endógenos produtos do hospedeiro

**Inflamação gengival : aumenta o volume do fluido gengival**



Favorecimento de microrganismos que utilizam proteínas e glicoproteínas do hospedeiro.

#### **Tannerella forsythia**

- Proteólítica – proteínas do fluido gengival
- Não sintetiza ácido N-acetil murâmico (Componente da parede celular -peptideoglicano)

#### **P. gingivalis**

- Proteolítica- proteínas do fluido gengival
- necessita de hemina e menadione – obtidas do fluido gengival ou do metabolismo de outros microrganismos como dos gêneros *Veillonella* e *Campylobacter*.

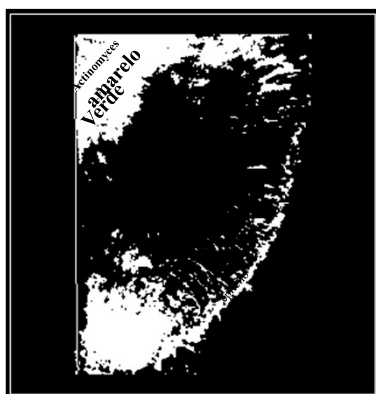


### Patógenos periodontais

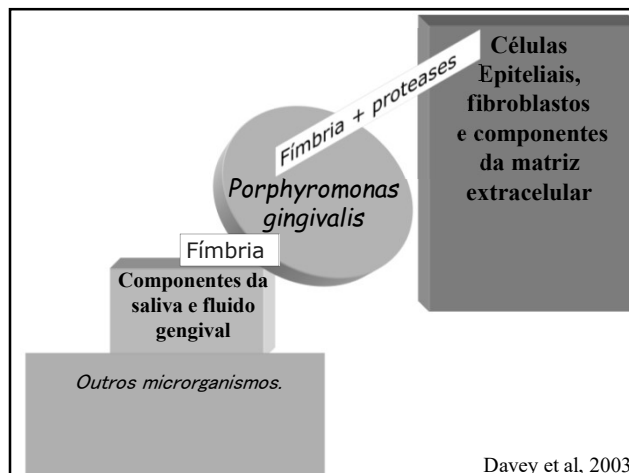
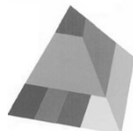
- sobrevivência nos sítios subgingivais
- ↓ **tensão de Oxigênio** : redução leva ao favorecimento dos anaeróbios estritos.
  - consumo de O<sub>2</sub> pelos mo pioneiros,
  - produção de substâncias redutoras,
  - espessamento do biofilme,
  - aprofundamento do sulco gengival com formação da bolsa periodontal

### Patógenos periodontais

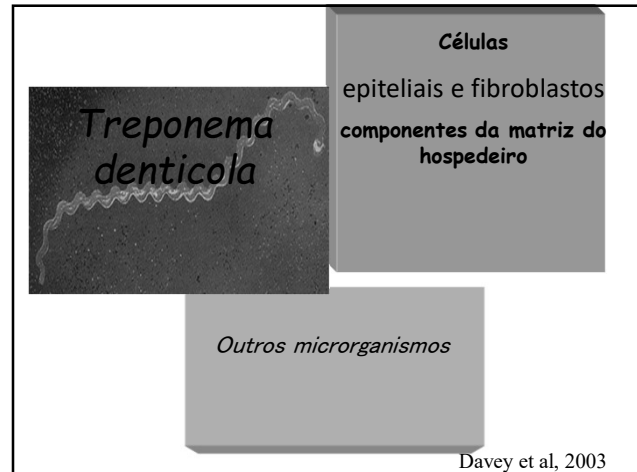
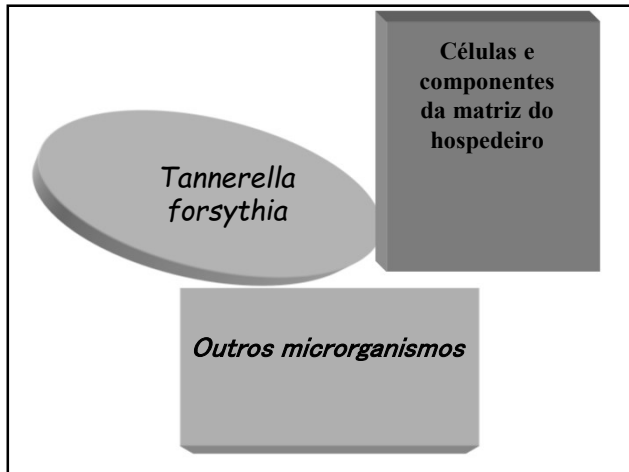
- sobrevivência nos sítios subgingivais
- ↓ **adesão** –
  - Ao epitélio interno do sulco e bolsa: adesão às células epiteliais e a proteínas da matriz extra-celular
  - Co-agregação aos organismos pioneiros (como *Streptococcus*) ou intermediários como *Fusobacterium nucleatum*) no biofilme maduro.



Os patógenos periodontais se ligam ao epitélio interno do sulco gengival/bolsa periodontal preferencialmente próximos ao epitélio interno da bolsa periodontal.



Davey et al, 2003



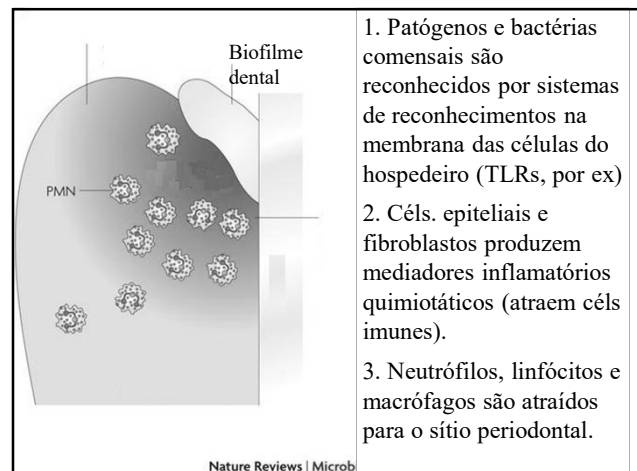
### Fatores de colonização

Sobrevivência nos sítios subgingivais

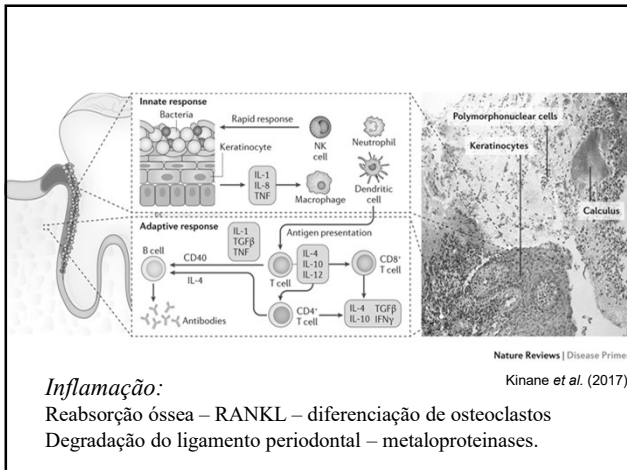
↳ Subversão das defesas do hospedeiro:

Inflamação é caracterizada por:

- Fatores quimiotáticos - atraem células da resposta imune
- Neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Promovem opsonização, fagocitose e morte de Mo (produtos oxigênio reativos, enzimas, Anticorpos).
- Mediadores como NO e leucotrienos promovem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular

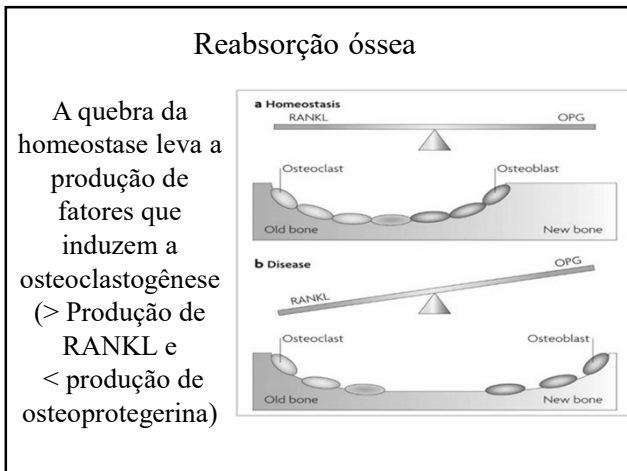


1. Patógenos e bactérias comensais são reconhecidos por sistemas de reconhecimento na membrana das células do hospedeiro (TLRs, por ex)
2. Cél. epiteliais e fibroblastos produzem mediadores inflamatórios quimiotáticos (atraem céls imunes).
3. Neutrófilos, linfócitos e macrófagos são atraídos para o sítio periodontal.



A quebra da homeostase leva a resposta inflamatória com produção de:

- Citocinas pro-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )
- Quimiocinas (como IL-8 que atrai PMNN)
- Espécies oxigênio reativas
- Metaloproteases de matriz, incluindo Colagenases
- Mediadores lipídicos como prostaglandina
- RANKL (ligante de RANK)/redução da produção de Osteoprotegerina – reabsorção óssea.



Após o reconhecimento pelas células do hospedeiro, ocorre ativação da resposta do hospedeiro, que difere de acordo com o estímulo

Microrganismos comensais – induzem resposta limitada *Streptococcus gordonii*

*Fusobacterium nucleatum* – induz a produção de quimiocinas e citocinas inflamatórias, que levam a uma resposta que elimina o organismo

*P. gingivalis* – induz a resposta inflamatória destrutiva, mas impede a resposta protetora que visa a eliminação do patógeno.

### Fatores de colonização

Sobrevivência nos sítios subgingivais

↳ Subversão das defesas do hospedeiro:

Os patógenos evadem das defesas do hospedeiro, sobrevivendo e se beneficiando da inflamação (inflamofílicos).

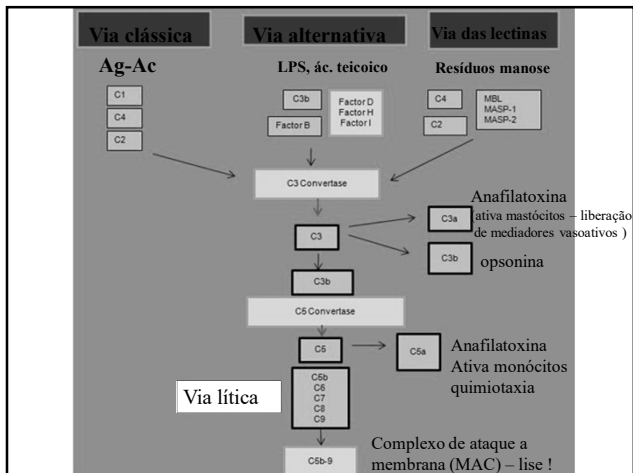
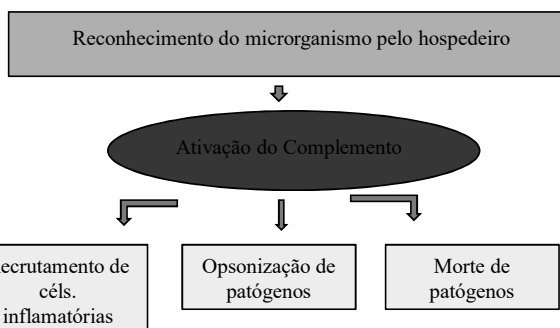
Na periodontite, a inflamação crônica persiste, levando a destruição tecidual e não ocorre a fase de resolução da inflamação e reparo tecidual.

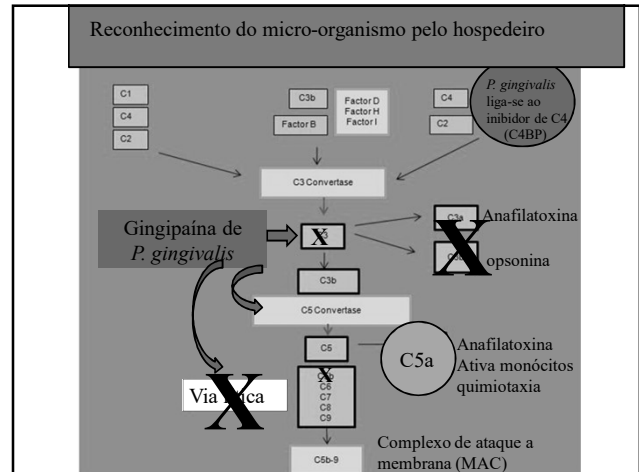
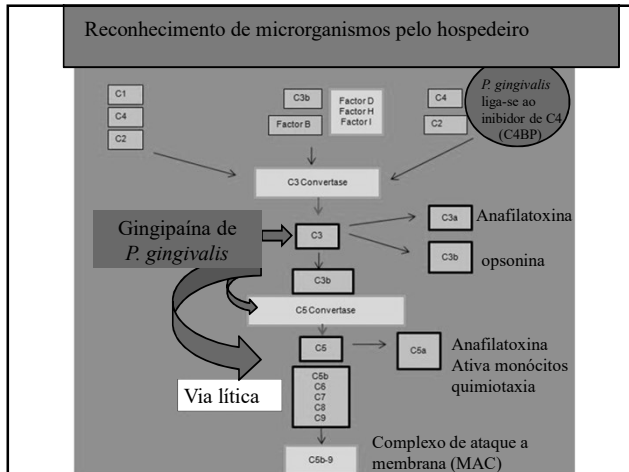
#### Mecanismo de paralisia de quimiocina induzido por *P. gingivalis*

Bactérias orais como *F. nucleatum* se ligam a TLRs na superfície de células epiteliais e ativam as vias de sinalização inflamatórias.

- *P. gingivalis* produz a serino fosfatase SerB (desfosforila um resíduo de serina na subunidade p65 de *NF-κB*)
- SerB previne a ativação da via do *NF-κB* e assim reduz a transcrição do gene *IL-8*.
- Redução da síntese de *IL-8* : redução da migração de células de neutrófilos para o local da infecção.

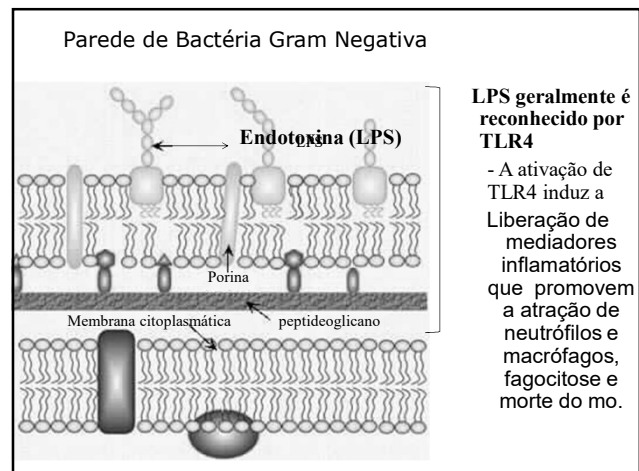
Sistema complemento : proteínas plasmáticas que reagem umas com as outras induzindo uma série de respostas inflamatórias para proteger contra agentes infecciosos.





***P. gingivalis***

- **Altera a atividade do sistema Complemento**
  - Sequestra proteína circulante ligante de C4b (C4BP inibidora de C4)
  - **Gingipaína** -
    - Ativa mecanismos associados à inflamação e à reabsorção óssea, mas diminui a atividade de morte bacteriana induzida por fagócitos
    - **inativa C3** - opsonizante
      - age como C5 convertase (acúmulo de C5a – vasodilatação, recrutamento e ativação de leucócitos).
      - degrada C5b – não forma MAC ( não leva à lise das bactérias)



**Fatores de Evasão das Defesas do Hospedeiro**

LPS de *P. gingivalis* – antagonista de TLR4  
(previne a ativação de TLR4)

LPS de *P. gingivalis* é reconhecido por TLR2.

LPS- TLR2

C5a- C5aR

ativação da inflamação/reabsorção óssea,

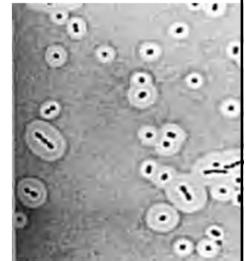
- ✓ Produção de citocinas inflamatórias mas sem eliminar os microrganismos
- ✓ bloqueio da fagocitose e da produção de NO por neutrófilos e macrófagos.

**Fatores de Evasão das Defesas do Hospedeiro**

Inibição da atividade de neutrófilos e macrófagos

Fatores que impedem o reconhecimento por fagócitos

- Cápsula  
*Porphyromonas gingivalis*



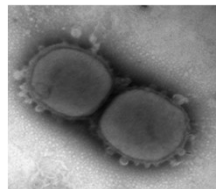
Fatores que impedem o reconhecimento por fagócitos

*P. gingivalis*

**inflamação temperatura ↑**

**↓ fimbrilina**

**↑ cápsula**



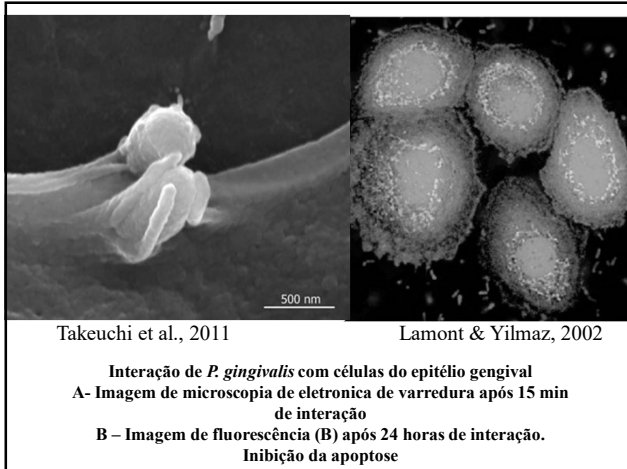
**Internalização em células não fagocíticas:  
fibroblastos , células epiteliais**

citoplasma é um nicho apropriado escapar das defesas do hospedeiro

*Tannerella forsythia*

*Porphyromonas gingivalis*

*Treponema denticola*



*Estratégias de evasão das defesas do hospedeiro por P. gingivalis, para promover a disbiose e aumentar o potencial patogênico da comunidade microbiana.*

- ❖Internaliza em células epiteliais ( sobrevivência ).
- ❖Regulação negativa de fatores bacterianos associados ao reconhecimento pelo hospedeiro (fimbria) em condições de inflamação
- ❖Regulação positiva da cápsula em condições de inflamação – mascara os antígenos bacterianos reconhecidos pelo hospedeiro
- ❖Paralisia de quimiocinas – serino fosfatase SerB
- ❖LPS atípico - ativa TLR2 e não TLR4
- ❖Gingipaina - Subverte o complemento (<MAC e >C5a)  
> inflamação destruição tecidual e  
< eliminação de MOs por fagocitose ou lise

### ***P. gingivalis***

#### **patógeno pedra-angular**

baixa %, mas tem a capacidade de levar disbiose (desequilíbrio) da microbiota – transição da microbiota comensal para microbiota patogênica

- Manipula a resposta do hospedeiro - induz resposta destrutiva, mas impede a resposta protetora que visa a eliminação do patógeno
- Promove a melhor adaptação da microbiota disbiótica

### **Periodontite Estágio III Grau C**

#### **Periodontite Agressiva**

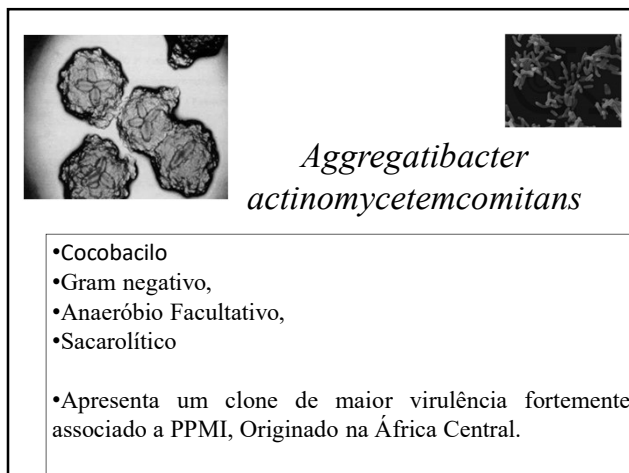
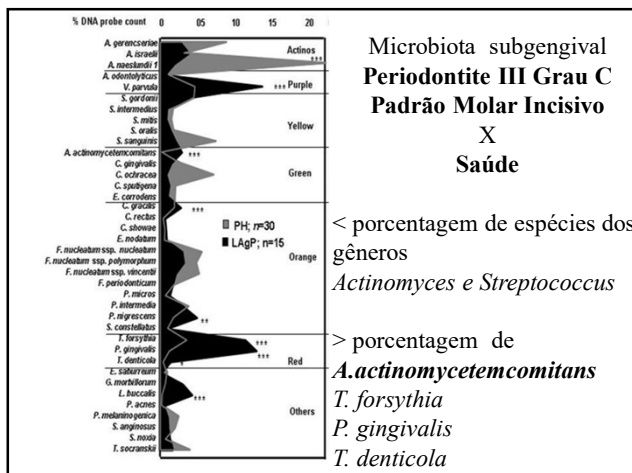
Progressão rápida (razão % perda óssea/idade > 1 mm)  
Destruição incompatível com a quantidade de placa,  
Estabelecimento precoce,  
Agregação familiar

#### **Generalizada**

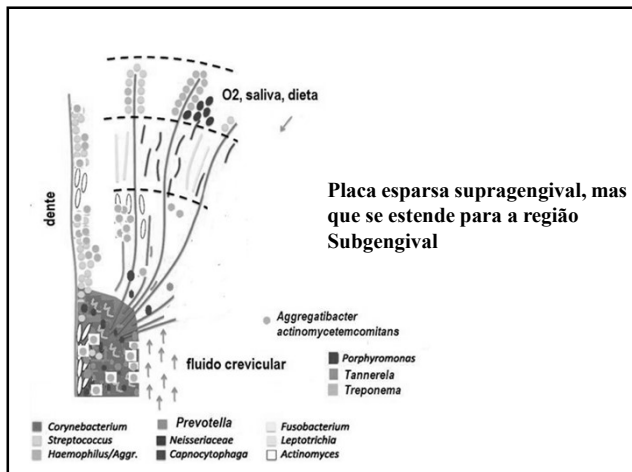
(>30% dos dentes são afetados)

#### **Padrão Molar Incisivo** (Localizada

<30 % dos dentes são afetados, molares e incisivos)

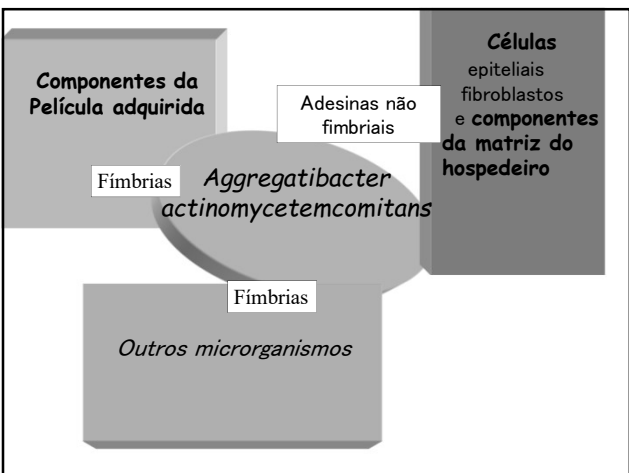
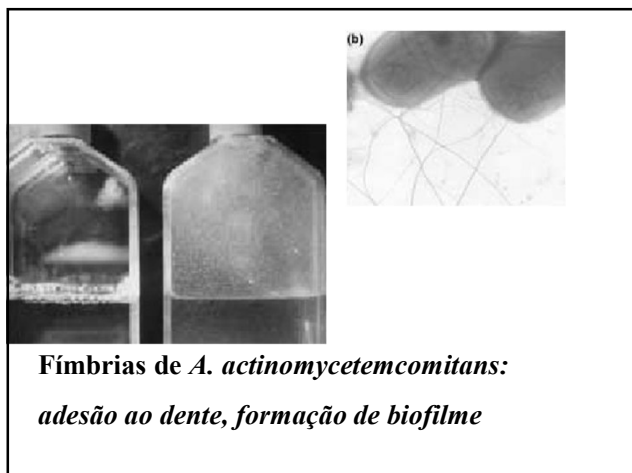






**Sobrevivência de *A. actinomycetemcomitans* nos sítios supra e subgengivais**

- ✚ pH - neutro
- ✚ disponibilidade de nutrientes – utiliza Carboidratos, lactato e proteínas
- ✚ tensão de Oxigênio – anaeróbio facultativo
- ✚ adesão à superfície do dente, a outros microrganismos e a células epiteliais
- ✚ Subversão das defesas do hospedeiro com indução de resposta destrutiva



*A. actinomycetemcomitans*  
**Subversão das defesas do hospedeiro**

*Estratégias de evasão das defesas do hospedeiro*

- ❖ Internalização em células epiteliais ( sobrevivência ).
- ❖ Produção de duas exotoxinas:
  - Leucotoxina
  - Toxina Distensora Citoletal



Capacidade de invasão em células não fagocíticas (epiteliais e fibroblastos)

***A. actinomycetemcomitans* Internalizados (flecha preta) em células epiteliais.**

**passagem célula-célula sem contato com o meio externo**

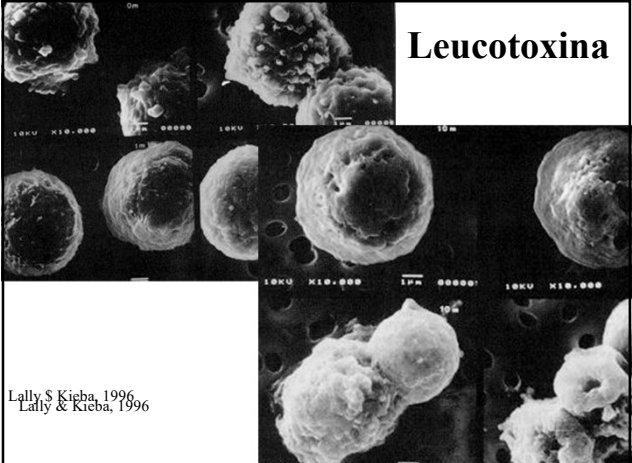
Brisset & Fives Taylor, 1999

evasão das defesas do hospedeiro

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

**Leucotoxina**

- Exotoxina que leva a **Destruição de Neutrófilos e Macrófagos de Humanos e outros primatas**
- **Formação de poros e lise osmótica da célula alvo**
- **Um clone produtor de altos níveis de leucotoxina é associado à periodontite agressiva em pacientes afro-descendentes**



**Leucotoxina**

Lally, S Kieba, 1996  
 Lally & Kieba, 1996

evasão das defesas do hospedeiro  
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

### Toxina Distensora Citoletal

Exotoxina produzida por muitas espécies de bactérias Gram negativas, patógenos de mucosas.

- inibe a proliferação de células epiteliais, fibroblastos
- Apoptose de linfócitos T.
- Inibe fagocitose por macrófagos.

### Risco às doenças periodontais

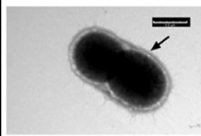
*A doença periodontal é multifatorial*

Condições que alteram o quadro inflamatório

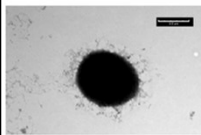
- ❖ diabetes tipo 1
- ❖ diabéticos tipo 2 sem equilíbrio glicêmico
- ❖ fumo – alteração na resposta imune  
- aumento na colonização por patógenos
- ❖ stress, ansiedade, depressão- resposta exacerbada
- ❖ Síndrome de Down

O cigarro leva a alterações na expressão de fatores de virulência de *P. gingivalis*.

Micrografia (TEM)  
*P. gingivalis*

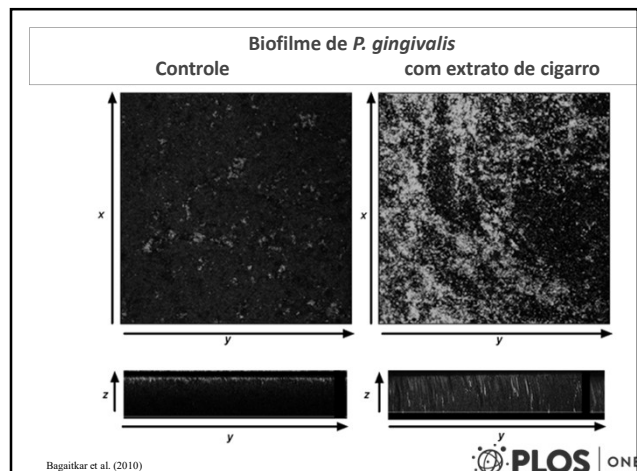


Com fumo:  
Apresenta cápsula



Sem fumo:  
• Não apresenta cápsula  
• apresenta fimbria (Forma mais biofilme)

Bagaikar et al. (2010)



**Risco às doenças periodontais**

*A doença periodontal é multifatorial*

Condições que alteram o quadro inflamatório

**Fatores genéticos**

- **Haplótipos de Interleucina-1 (IL-1) relacionados a maior expressão de IL-1 – Periodontite** (Braosi et al., 2013)
- **Haplótipos de Interleucina-4 (regula negativamente a função de macrófagos)** (Finoti et al. 2013)
- **Haplótipos de IL-8 (2X mais risco a periodontite)** (Scarel Caminaga et al., 2011)