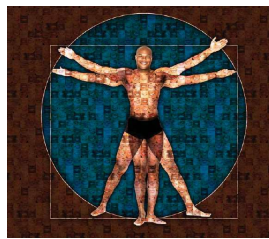




Doenças Sistêmicas associadas a infecções orais



Profa. Dra. Marcia P.A.Mayer

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

Associação entre

Microbiota oral e Doenças Sistêmicas

-Via direta :

organismos orais detectados em sítios distantes
por Bacteremia - endocardite, abscessos.
por Aspiração - pneumonia.

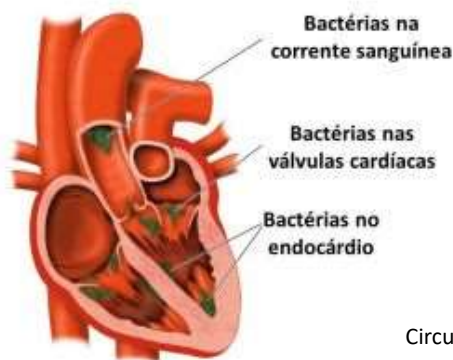
-Via indireta : indução de resposta inflamatória que libera mediadores inflamatórios para o organismo, contribuindo para a inflamação sistêmica e a progressão de diversas doenças inflamatórias. Produção de auto-anticorpos.

Pneumonia/Doença pulmonar obstrutiva

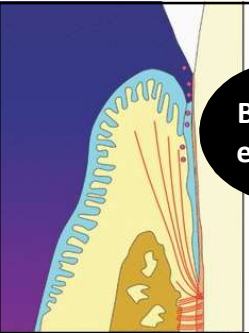
- Pacientes com periodontite tem 3X mais chance de desenvolver pneumonia nosocomial do que sem periodontite (Bui et al., 2019)
- Cavidade oral é reservatório de patógenos respiratórios. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Candida albicans* detectados no biofilme oral (Heo et al, 2011; Bui et al., 2019).
- Patógenos orais (*A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga* spp, *Chlamydia pneumoniae*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *Streptococcus constellatus*) foram associados com infecção pulmonar (Bui et al., 2019)
- Aplicação tópica de clorexidina pré e/ou pós entubação
- Higiene oral /tratamento periodontal em idosos ou pacientes com enfizema (Scannapieco et al 2016)

Endocardite infecciosa

- Após bacteremia, ocorre a colonização do endocárdio ou material protético no coração, levando a um quadro inflamatório localizado.



Circulation. 2007;116:1736-1754



Bacteremia

Microrganismos caem na corrente circulatória. A proximidade anatômica entre a microbiota oral e os vasos sanguíneos facilitam a disseminação .

- **Transitória**- os microrganismos são geralmente eliminados em poucos minutos pelo sistema retículo endotelial.
- **Assintomática**.
- Se os microrganismos circulantes encontrarem um local favorável, estes podem colonizar sítios distantes.

Prevalência de Bacteremia transitória (6 a 30 minutos) após diferentes procedimentos.

- **Procedimentos odontológicos**
 - Extração de dentes (10% - 100%),
 - Cirurgia periodontal (36% - 88%),
 - Raspagem subgengival (8% - 80%),
 - limpeza profissional dos dentes (até 40%),
 - Tratamento endodôntico (até 20%)
- **Procedimentos diários**
 - Escovação e uso de fio dental (20% - 68%),
 - Uso de irrigadores (7% - 50%),
 - Mastigação de alimentos (7% - 51%)

Estimativa: 5.370 minutos /mês em pacientes dentados
(Gunther et al.)

Endocardite Bacteriana : desenvolvimento da doença

- **Principais microrganismos orais** – estreptococos orais (*S. sanguinis*, *S. mutans* sor K, etc), *Enterococcus faecalis*, grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella spp*) (Chambers et al., 2013)
- Formação de endocardite trombótica não bacteriana em local onde houver dano do endotélio (NBTE).
- Bacteremia transitória.
- Aderência de bactérias circulantes ao NBTE ou a próteses de válvulas por meio de adesinas bacterianas.
- Proliferação das bactérias no endocárdio, formação de biofilme. Deposição de fibrinas e plaquetas.
- Inflamação do endocárdio.

Circulation. 2007;116:1736-1754

Prevenção de Endocardite Bacteriana associada a microrganismos orais visa prevenir bacteremias a partir dos focos de infecção da cavidade oral.

- Higiene oral adequada
- Eliminação de focos de infecção orais – **periodontite** e **lesões periapicais**.
- Antibioticoterapia profilática

Antibioticoterapia profilática visando a Prevenção de Endocardite Bacteriana

Prévia aos procedimentos odontológicos que envolverem:

- manipulação dos tecidos gengivais ou da região periapical dos dentes
- que perfurarem a mucosa oral

Apenas para pacientes de maior risco:

- Portadores de prótese de válvulas cardíacas ou de material protético para reparo de válvulas
- Doença cardíaca congênita ou adquirida.
- Endocardite infecciosa prévia
- Transplantados cardíacos
- Entre 677 pacientes com endocardite

Wilson et al.. 2007

Condição cardíaca prévia -341 (50%).

Procedimento odontológico – 32 (4.7%)

Chirillo et al.. 2016

Table 5. Regimens for a Dental Procedure

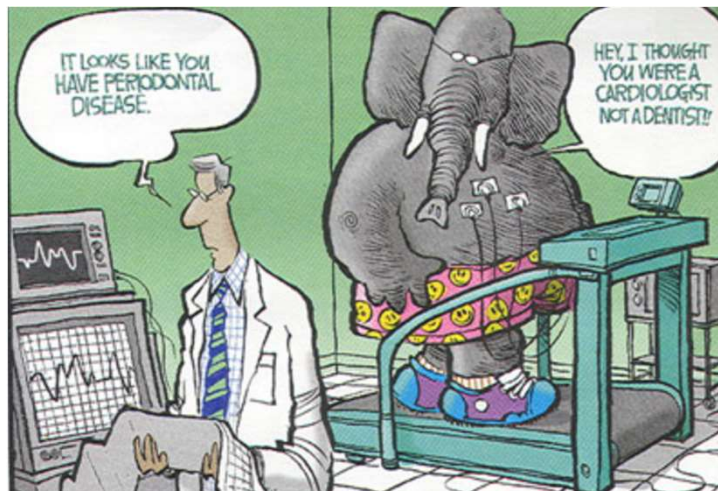
Situation	Agent	Regimen: Single Dose 30 to 60 min Before Procedure	
		Adults	Children
Oral	Amoxicillin	2 g	50 mg/kg
Unable to take oral medication	Ampicillin	2 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
	OR		
	Cefazolin or ceftriaxone	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
Allergic to penicillins or ampicillin—oral	Cephalexin*†	2 g	50 mg/kg
	OR		
	Clindamycin	600 mg	20 mg/kg
	OR		
	Azithromycin or clarithromycin	500 mg	15 mg/kg
Allergic to penicillins or ampicillin and unable to take oral medication	Cefazolin or ceftriaxone†	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
	OR		
	Clindamycin	600 mg IM or IV	20 mg/kg IM or IV

IM indicates intramuscular; IV, intravenous.

*Or other first- or second-generation oral cephalosporin in equivalent adult or pediatric dosage.

†Cephalosporins should not be used in an individual with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticaria with penicillins or ampicillin.

Wilson et al. Prevention of Infective Endocarditis. Circulation. 2007;116:1736-1754



Prevalência de periodontite

Leve - 35%

Moderada e severa - 11%

Bui et al., 2019

Medicina
Periodontal

Periodontite e condições sistêmicas

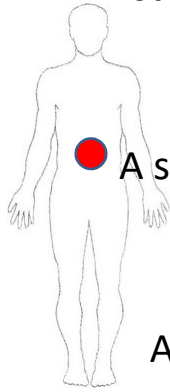
Inflamação

- ✓ Diabetes Mellitus
- ✓ Obesidade
- ✓ Aterosclerose (doenças cardiovasculares)
- ✓ Artrite
- ✓ Doenças hepáticas crônicas
- ✓ Baixo peso ao nascer/ prematuridade
- ✓ Doença de Alzheimer



`Inflammaging`

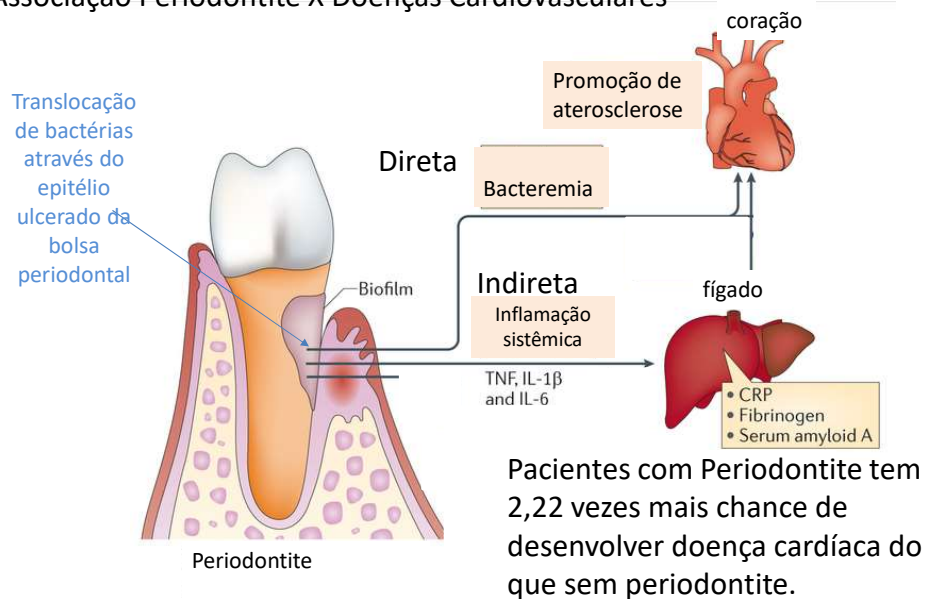
10^8 - 10^{12} bactérias no biofilme supra e subgengival de cada dente de paciente com periodontite (Friedewald et al., 2009).



A superfície do epitélio da bolsa corresponde a uma lesão ulcerada crônica de $8-20 \text{ cm}^2$ (Hujoel et al., 2011).

A saliva de um paciente com periodontite contém cerca de 10^9 céls bacterianas/ml. Em um dia são engolidos 1,0–1,5 L, um total de $> 10^{12}$ bactérias/dia (Arimatsu et al., 2014).

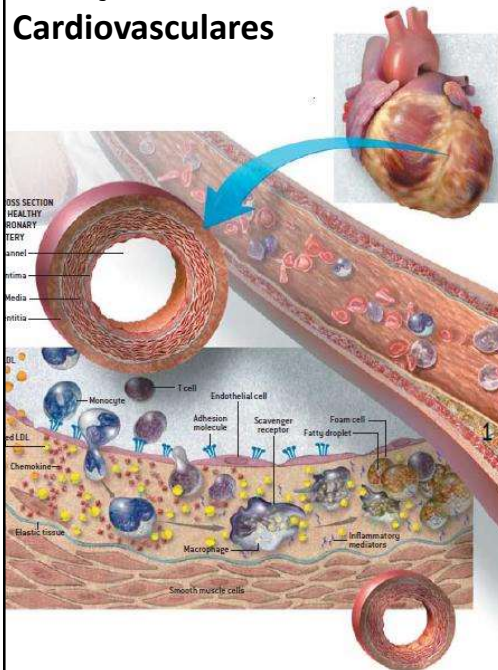
Associação Periodontite X Doenças Cardiovasculares



Hajishengallis, Nature Reviews Immunology 15, 30–44 (2015)

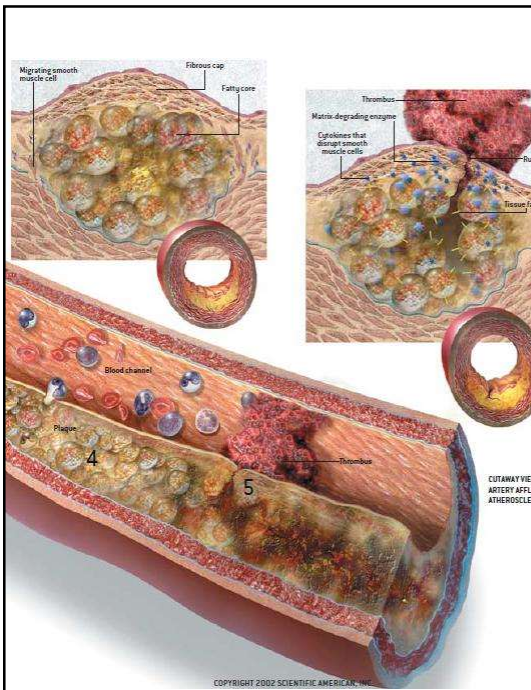
Bahekar et al., 2007

Doenças Cardiovasculares



Formação da placa de ateroma

- LDL (Lipoproteína de baixa densidade) acumula na parede das artérias e estimula a adesão de monócitos e Linfócitos T .
- Monócitos se diferenciam em macrófagos
- Produção de citocinas pelos macrófagos e linfócitos T.
- Acúmulo de LDL em Macrófagos (células espumosas)



- Proliferação de células musculares lisas.
- Células espumosas secretam Metaloproteinases que enfraquecem a superfície da placa de ateroma.
- Agregação de plaquetas (coágulo)
- A placa de ateroma se rompe, forma-se um trombo que leva ao infarte(morte do tecido cardíaco).

<http://www.scientificamerican.com/article/atherosclerosis-the-new-v/>

Doenças cardiovasculares X Periodontite

A resposta inflamatória tem papel chave na formação da placa de ateroma.

Bactérias se disseminam por bacteremia, dentro de monócitos e hemácias.

Bactérias chegam até o endotélio, invadem as células endoteliais e ativam a produção de moléculas de adesão e quimiocinas – favorecimento da transmigração de leucócitos.

Bactérias estimulam a entrada de LDL nos macrófagos, acelerando a aterogênese.

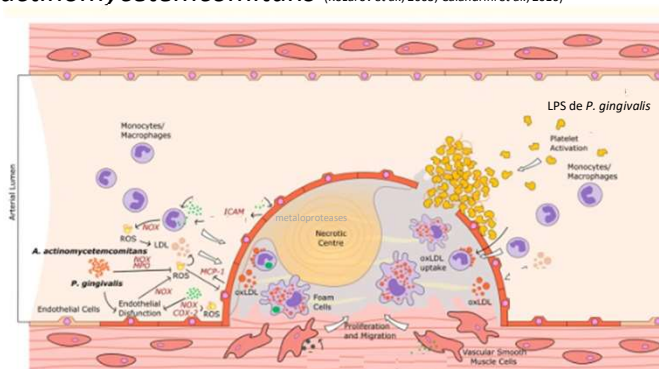
Em estágio mais tardio, bactérias induzem a produção de metaloproteinases por linfócitos T e macrófagos, facilitando a ruptura das placas de ateroma.

Patógenos periodontais detectados **viáveis** em placas de ateroma

(Di Pietro et al., 2014)

P. gingivalis (Ishihara et al., 2005; Kozarov et al 2005),

A.actinomycetemcomitans (Kozarov et al., 2005; Calandrin et al., 2010)



Modificado de
Di Pietro et al., 2017

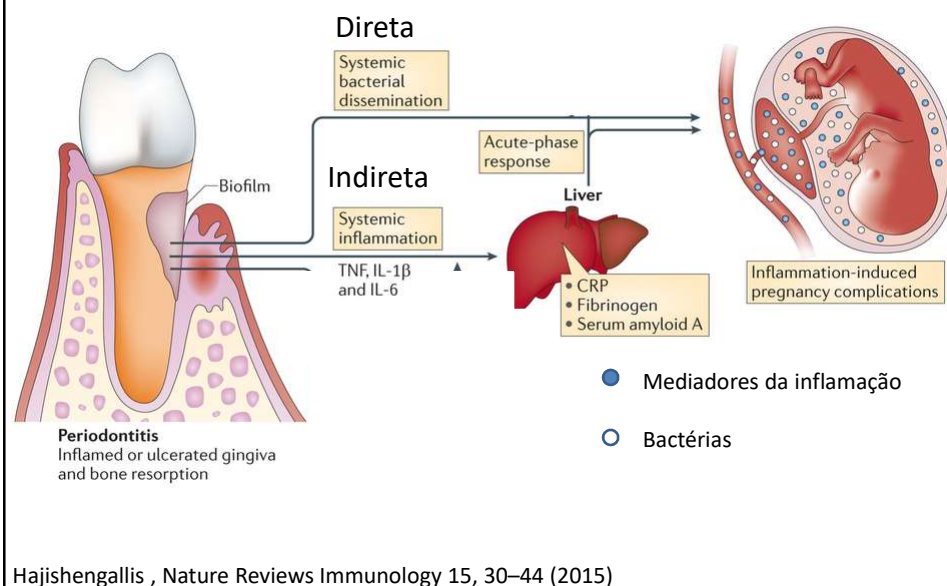
P. gingivalis e *A.actinomycetemcomitans* aderem , invadem e induzem produção de moléculas de adesão e citocinas pro-inflamatórias por céls endoteliais .

P. gingivalis e *A. actinomycetemcomitans* induzem a oxidação de LDL (ROS)

P. gingivalis induz formação de células espumosas; LPS – coágulo (Senini et al., 2019)

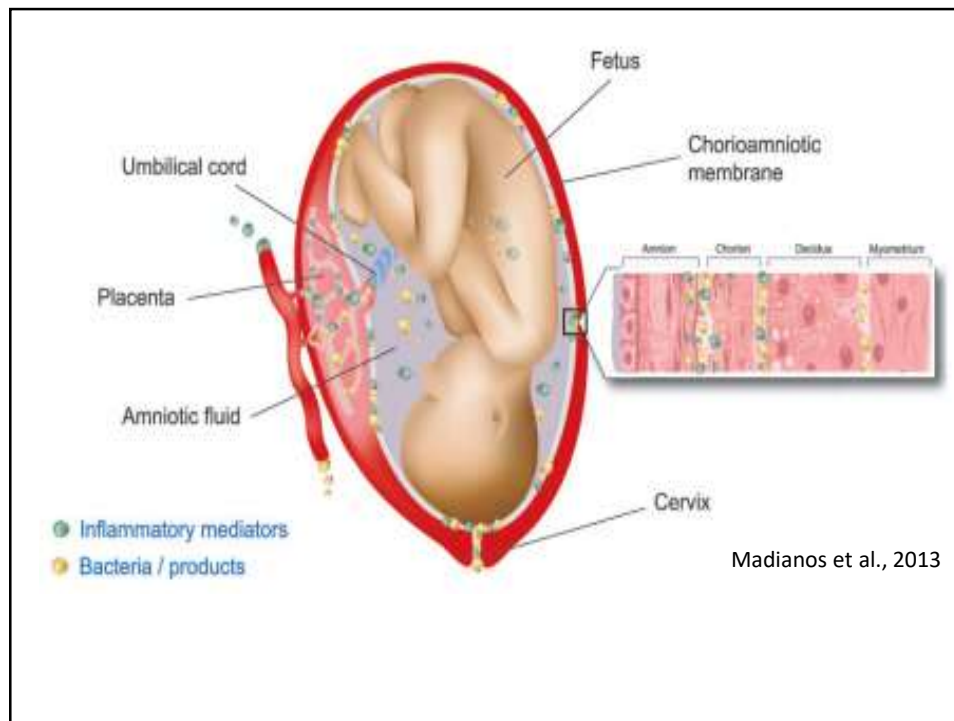
P. gingivalis contribui para a progressão da placa de ateroma – induz apoptose em células endoteliais e a produção de metaloproteinase. (Gualtero et al 2017, Di Pietro et al, 2017)

Associação Periodontite X Alterações Gestacionais



Efeitos adversos de infecções na gestação e no desenvolvimento fetal

- Parto prematuro
- Pré-eclampsia,
- Aborto,
- Retardo no crescimento intra-uterino
- Baixo peso ao nascimento
- Nati-morto
- Sepses neo-natal.



Periodontite X efeitos adversos na gestação

-Relação epidemiológica fraca

-Mecanismos:

Via direta: Bactérias do periodonto e seus produtos se disseminam via hematogênica e atingem a unidade feto-placentária – produção local de mediadores inflamatórios.

Via Indireta: Mediadores inflamatórios produzidos na gengiva são liberados no soro materno atingindo a Unidade feto placentária (Mediadores são associados à prematuridade).

Front Public Health. 2015 Jan 29;2:290. doi: 10.3389/fpubh.2014.00290. eCollection 2014.

Mechanisms Involved in the Association between Periodontitis and Complications in Pregnancy.

Zi MY¹, Longo PL¹, Bueno-Silva B¹, Mayer MP¹.

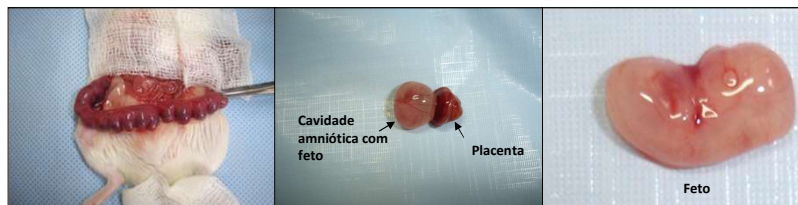
INOCULAÇÃO
P. gingivalis

Destruição de osso
alveolar após infecção oral
por *P. gingivalis*



Lesão cutânea após infecção no dorso por *P. gingivalis*

CESÁRIA (20º dia da gestação)



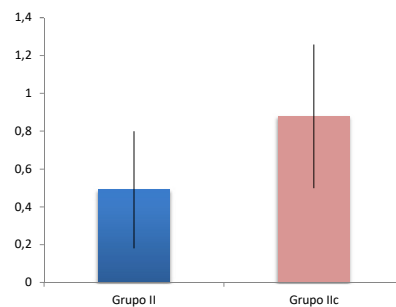
Grupo
Controle



Grupo Teste



PESO
FILHOTES



* Diferença estatisticamente significativa (ANOVA, $p < 0,05$)

Periodontite X Artrite Reumatóide

- Tratamento da periodontite reduz a severidade da AR (Ortiz et al., 2009)
- Mecanismos:

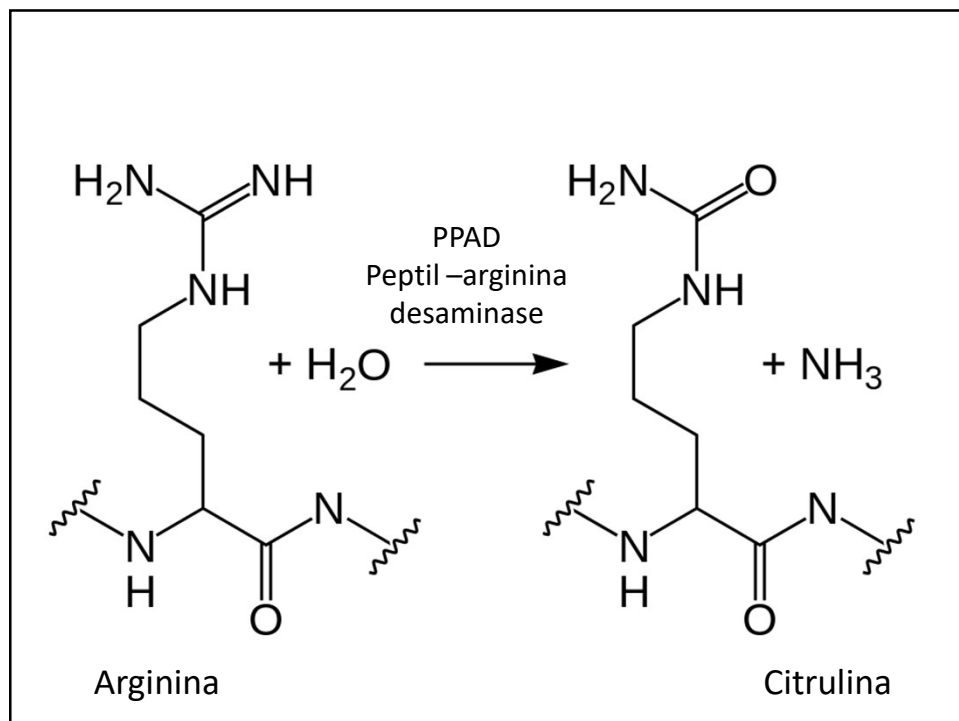
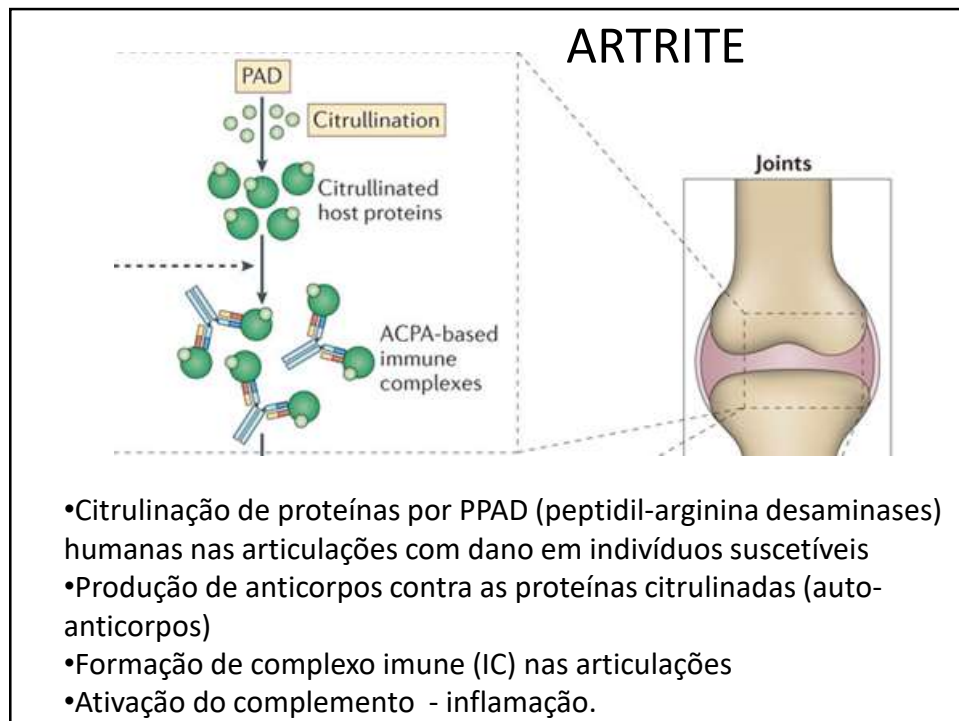
Via Direta: DNA de bactérias orais foi detectado no líquido sinovial (Reichert et al., 2013).

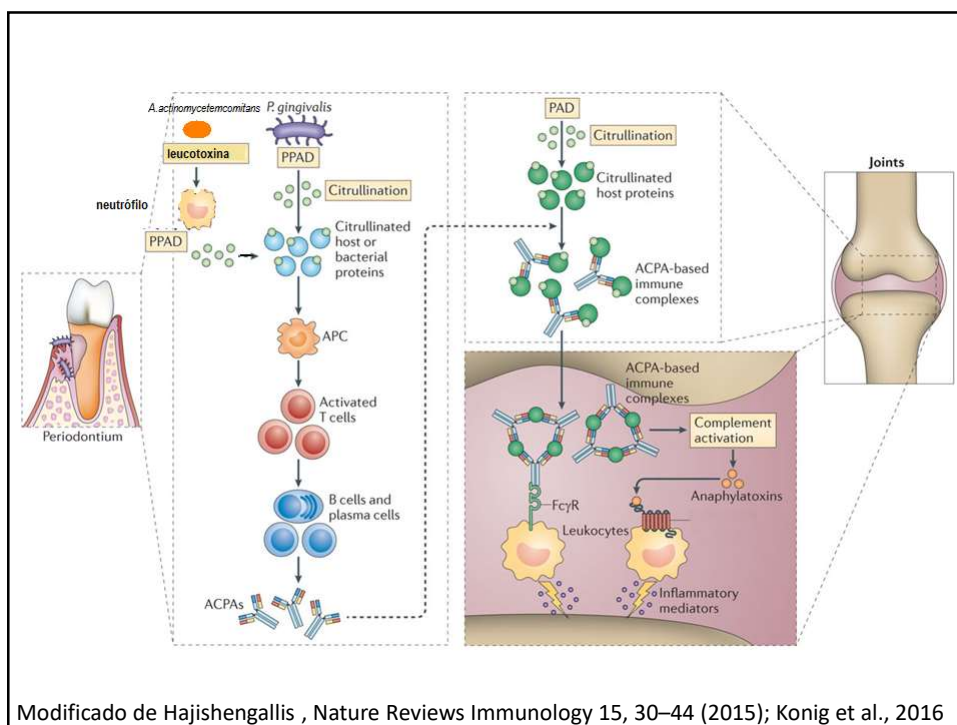
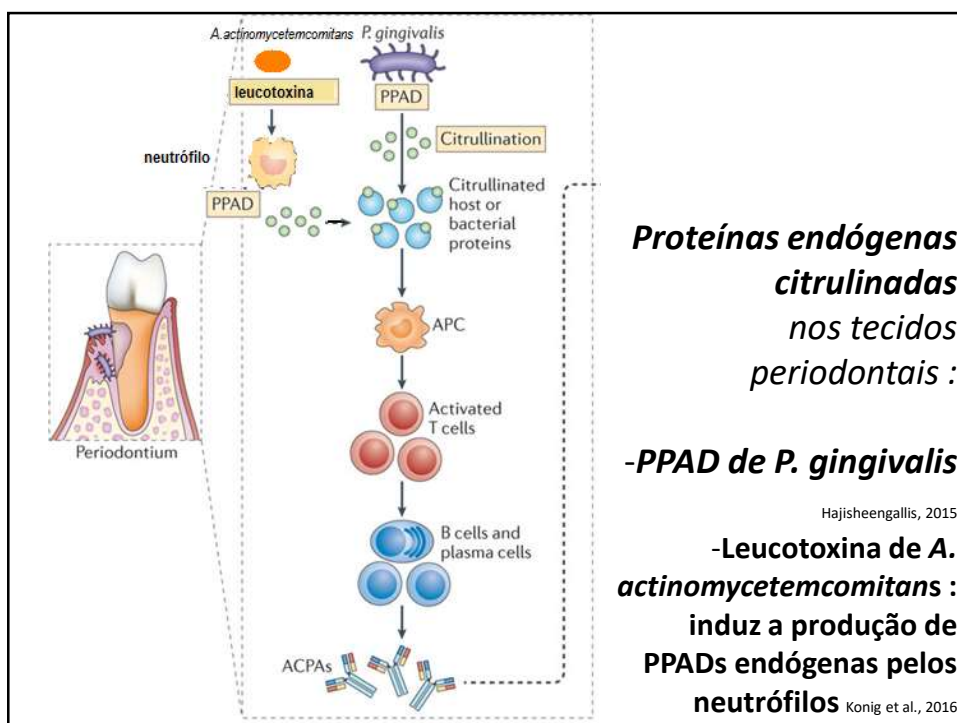
Via indireta : Indução de auto imunidade

Detecção por PCR de patógenos periodontais no líquido sinovial em pacientes com **Artrite reumatóide** e controles saudáveis.

DNA Bacteriano no líquido sinovial	SEM AR <i>n</i> = 114 <i>n</i> (%)	COM AR <i>n</i> = 42 <i>n</i> (%)	<i>p</i> *	OR (95% CI)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	2 (1.8)	1 (2.4)	1.000**	1.4 (0.1–15.5)
<i>P. gingivalis</i> †	4 (3.5)	7 (16.7)	0.009**	5.5 (1.5–19.9)
<i>P. intermedia</i>	15 (13.2)	8 (19.0)	0.506*	1.6 (0.6–4.0)
<i>T. forsythia</i>	14 (12.3)	7 (16.7)	0.655*	1.4 (0.5–3.8)
<i>T. denticola</i>	8 (7.0)	5 (11.9)	0.338**	1.8 (0.6–5.8)

Reichert et al., 2013





Periodontite X Artrite Reumatóide

Via Indireta : Indução de auto imunidade :

- Nos tecidos afetados pela periodontite e no tecido articular existem proteínas **hipercitrulinadas**.
- Estas proteínas tem epítomos que não são reconhecidos pelo hospedeiro, e induzem a produção de **auto-anticorpos**.
- Auto-anticorpos reagem com proteínas citrulinadas das articulações, formando complexos imunes (Ag-Ac : IC)
- Excesso de auto-anticorpos (articulação + tecidos periodontais), maior formação de ICs nas articulações e consequente exacerbação do processo inflamatório (maior severidade da artrite).

Diabetes Mellitus Tipo 2

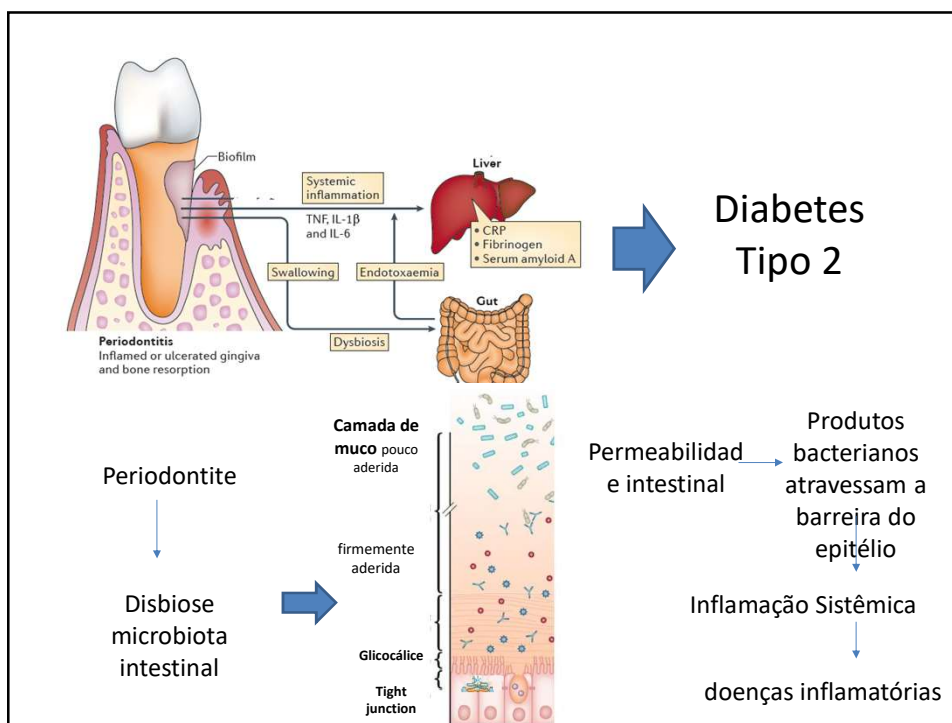
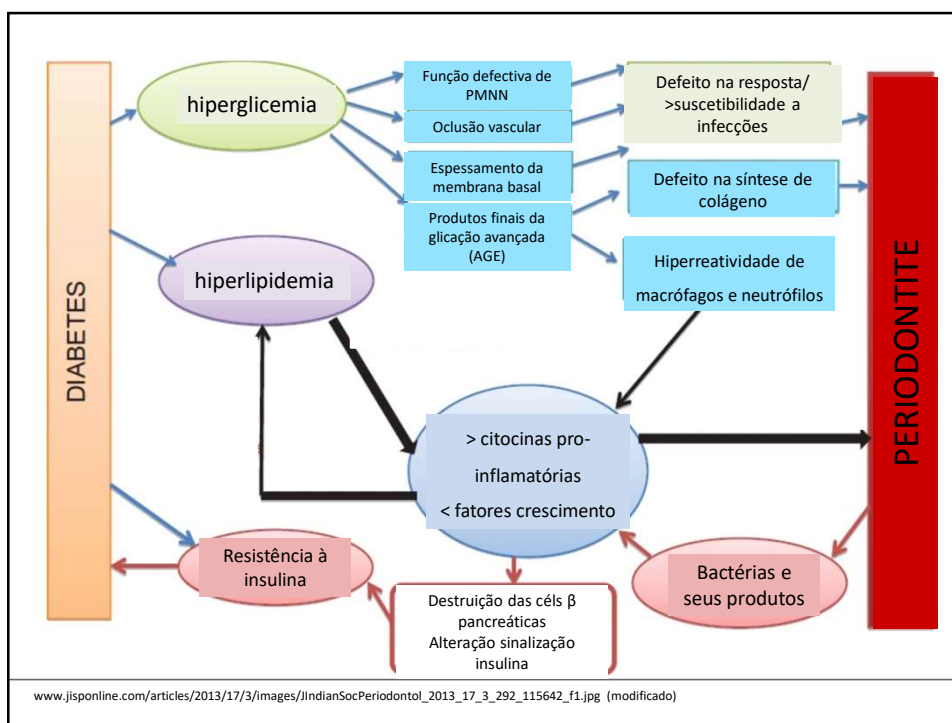
Relação Bidirecional



Periodontite

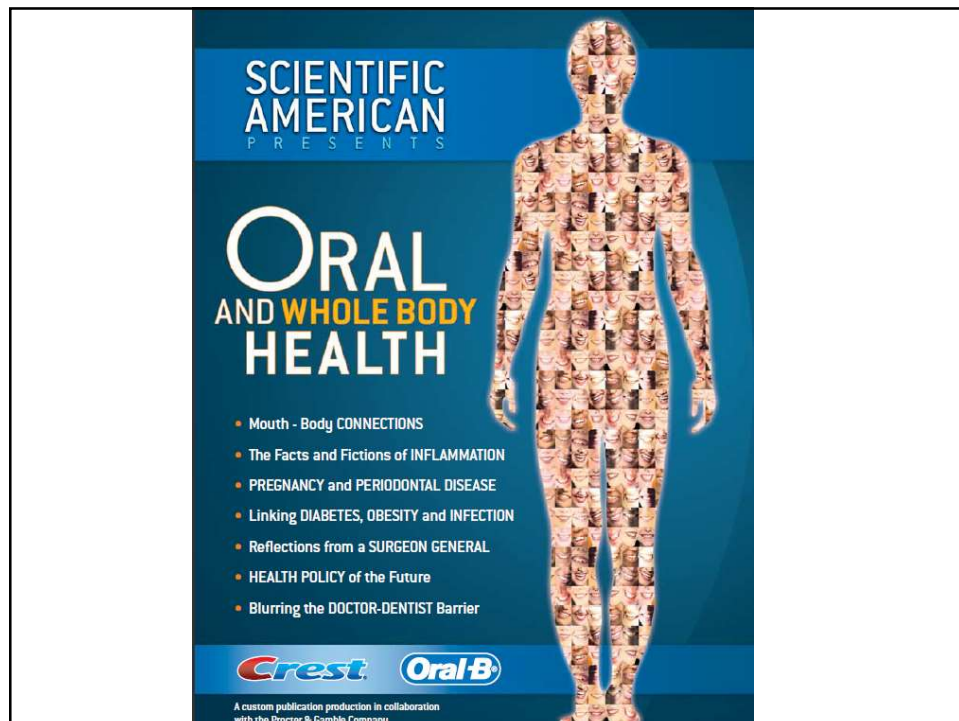


- ✓ maior prevalência, severidade e progressão da DP em diabetes T2
- ✓ Periodontite é a 6ª complicação da diabetes T2 (nefropatia, neuropatia, retinopatia, doenças cardiovasculares, alterações gestacionais)
- ✓ Desequilíbrio glicêmico - severidade da periodontite
- ✓ Ambas são associadas a obesidade
- ✓ O tratamento periodontal leva a melhora do controle glicêmico em pacientes com DT2 ? (Teeu et al., 2010; Engebretson et al., 2013))
- ✓ Hiperglicemia afeta o microbioma oral (Longo et al., 2018)
- ✓ Diabetes – disbiose da microbiota oral e do intestino



Outras doenças associadas com periodontite

- Doença de Alzheimer, deficit cognitivo e demências
- Doença Renal Crônica
- Esteatose não alcoólica



DOI:

Wilson et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. [Circulation](#). 2007 Oct 9;116(15):1736-54. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095](#)

[Di Pietro M](#), [Filardo S](#), [Falasca F](#), [Turriziani O](#), [Sessa R](#). **Infectious Agents in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases through Oxidative Stress.** [Int J Mol Sci](#). 2017 Nov 18;18(11). pii: E2459. doi: 10.3390/ijms18112459.

[Hajishengallis G](#). **Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation.** [Nat Rev Immunol](#). 2015 Jan;15(1):30-44. doi: 10.1038/nri3785.

Scannapieco Fa & Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontology* 2000, 2016; 72, : 153–175.