

## Doenças Sistêmicas associadas a infecções orais



Prof. 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 colonizam sítios extra-orais por diferentes vias

- Bacteremia - endocardite, abscessos.
- Aspiração - pneumonia.
- Ingestão – doenças inflamatórias intestinais

#### -Via indireta :

- indução de resposta inflamatória sistêmica
- Produção de auto-anticorpos.
- Imunidade treinada (hiperresponsividade de células da defesa inata).

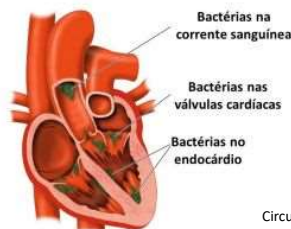
## Pneumonia/Doença pulmonar obstrutiva

### Evidências da relação com a microbiota oral

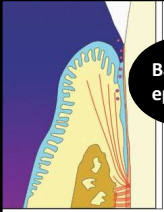
- Cavidade oral é reservatório de patógenos respiratórios, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Candida albicans* (Hsu et al., 2011; Bui et al., 2019).
- Patógenos orais (*A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga* spp, *Chlamydia pneumoniae*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *Streptococcus constellatus*) foram associados com infecção pulmonar (Bui et al., 2019)
- Pacientes com periodontite tem 3X mais chance de desenvolver pneumonia nosocomial do que sem periodontite (Bui et al., 2019)
- Carreamento de organismos orais por procedimento de intubação. Prevenção : aplicação tópica de clorexidina pré e/ou pós intubação
- Orientações de Higiene oral /tratamento periodontal em pacientes de risco (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



**Barreira epitelial**

## 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%)

**Período estimado de Bacteremia em pacientes dentados :**  
**5.370 minutos /mês** (Guntheroth 1984)

## 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) .
- EBs causadas por microrganismos residentes em outros nichos como *Staphylococcus aureus* (*pele, vias aéreas*), Bacilos entéricos Gram negativos (intestino) ou enterococos (intestino) são associadas a maior mortalidade do que as causadas por estreptococos orais.

Wilson et al., 2007; Wilson et al 2021

## Endocardite Bacteriana : desenvolvimento da doença

- 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 cardíacas por meio de adesinas bacterianas.
- Proliferação das bactérias no endocárdio, formação de biofilme. Deposição de fibrinas e plaquetas.
- Inflamação do endocárdio.

Wilson et al., 2007; Wilson et al 2021

**Prevenção de Endocardite Bacteriana associada a microrganismos orais (principalmente Estreptococos 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**

**Grupos indicados (Apenas pacientes de maior risco)**

**Grupo 1:** Válvula cardíaca protética ou material protético usado para reparo de válvula cardíaca ou outros dispositivos cardíacos implantáveis, como implante de transcáteter de válvulas protéticas

**Grupo 2:** Endocardite infecciosa prévia ou recorrente

**Grupo 3:** Doença cardíaca congênita

**Grupo 4:** Pacientes que receberam transplante cardíaco

Wilson et al. Circulation.2021;143:e963-e978 (American Heart Association)

**Procedimentos dentais e profilaxia por antibióticos**

**Profilaxia indicada**  
 Todos os procedimentos dentais que envolvem manipulação do tecido gengival ou da região periapical do dente ou perfuração da mucosa oral.

**Profilaxia não indicada**  
 Injeções anestésicas através de tecidos não infectados, tomadas de radiografias dentais, colocação/ajuste de próteses removíveis ou aparelhos ortodônticos, remoção de dentes deciduos e sangramento decorrente de trauma nos lábios ou na mucosa oral.

Wilson et al. Circulation.2021;143:e963-e978 (American Heart Association)

**Profilaxia por antibióticos (American Heart Assoc. 2021)**

**Desde 2008 não é recomendada a profilaxia com antibióticos prévia a tratamento odontológico no Reino Unido**

Wilson et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e963-e978. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000969

**Table 5. Antibiotic Regimens for a Dental Procedure Regimen: Single Dose 30 to 60 Minutes Before Procedure**

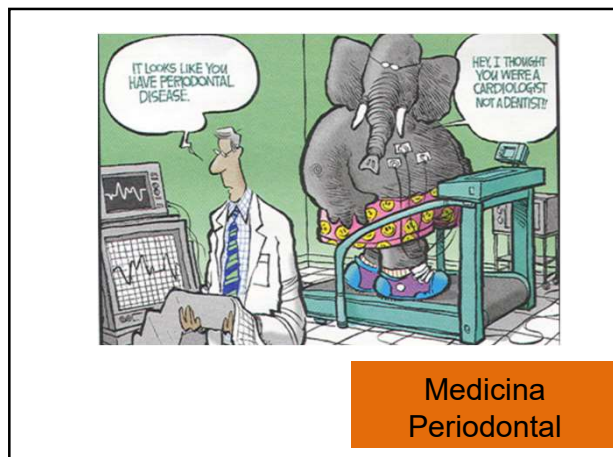
Situation	Agent	Adults	Children
Oral	Amoxicillin	2 g	50 mg/kg
Unable to take oral medication	Ampicillin OR	2 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
	Cefazolin or ceftriaxone	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
Allergic to penicillin or ampicillin—oral	Cephalexin*† OR	2 g	50 mg/kg
	Azithromycin or clarithromycin OR	500 mg	15 mg/kg
	Doxycycline	100 mg	<45 kg, 2.2 mg/kg >45 kg, 100 mg
Allergic to penicillin or ampicillin and unable to take oral medication	Cefazolin or ceftriaxone†	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV

Clindamycin is no longer recommended for antibiotic prophylaxis for a dental procedure.  
 IM indicates intramuscular; and IV, intravenous.  
 \*Or other first- or second-generation oral cephalosporin in equivalent adult or pediatric dosing.  
 †Cephalosporins should not be used in an individual with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticarial with penicillin or ampicillin.

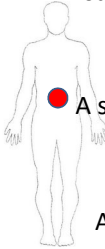
**Periodontite e co-morbidades**

**Inflamação**

- ✓ Diabetes Mellitus
- ✓ Obesidade
- ✓ Doenças cardio vasculares
- ✓ Artrite reumatóide
- ✓ Doenças hepáticas crônicas
- ✓ Doença renal crônica
- ✓ Doenças intestinais
- ✓ Alterações gestacionais
- ✓ Doença de Alzheimer



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



A superfície do epitélio da bolsa corresponde a uma lesão ulcerada crônica de  $8$ - $20$   $\text{cm}^2$  (Hujuel 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 de saliva, um total de  $> 10^{12}$  bactérias/dia (Arimatsu et al., 2014).

Associação entre **Periodontite** e Doenças Sistêmicas

**-Via direta :**  
organismos orais colonizam sítios extra-orais por diferentes vias

- Bacteremia
- Aspiração
- Ingestão

**-Via indireta :**

- indução de resposta inflamatória sistêmica
- Produção de auto-anticorpos.
- Imunidade treinada (hiperresponsividade de células da defesa inata).

Periodontite X Artrite Reumatóide

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

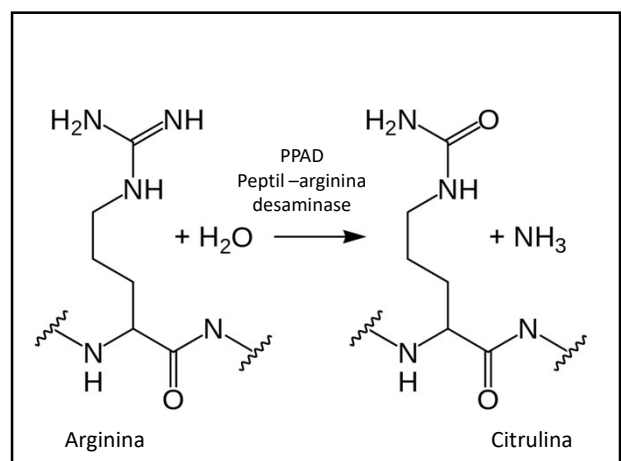
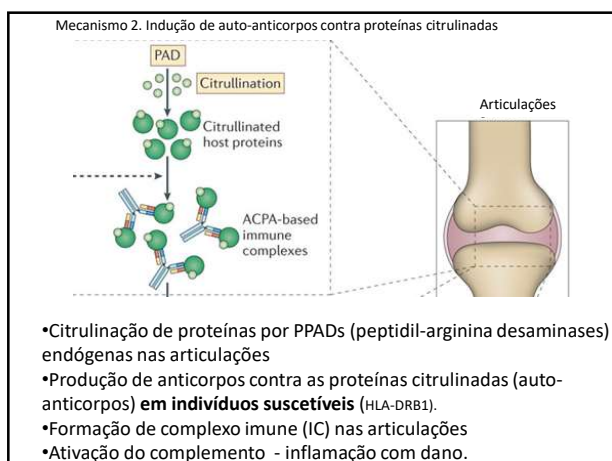
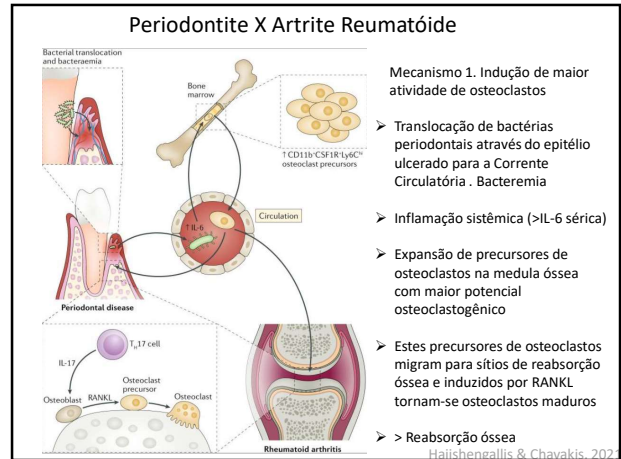
Via Direta: DNA de bactérias orais foi detectado no líquido sinovial (Reichert et al., 2013).

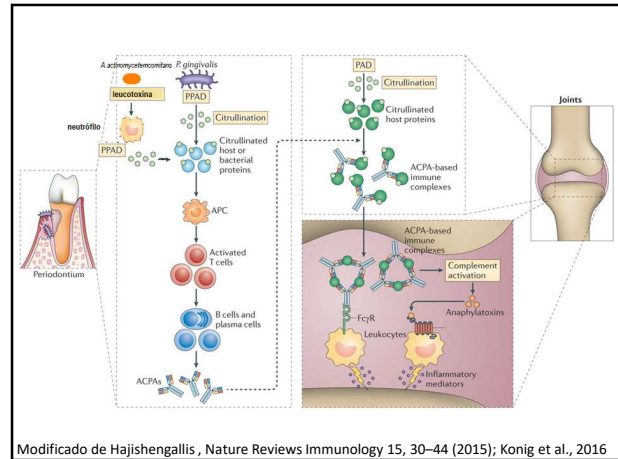
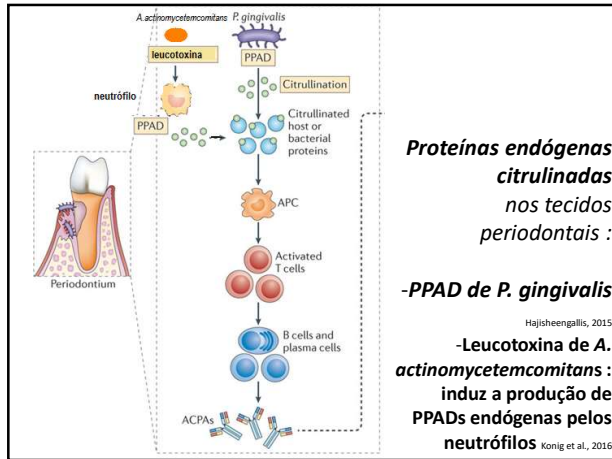
Via indireta : Indução de auto imunidade  
Ativação da osteoclastogênese

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

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

Reichert et al., 2013

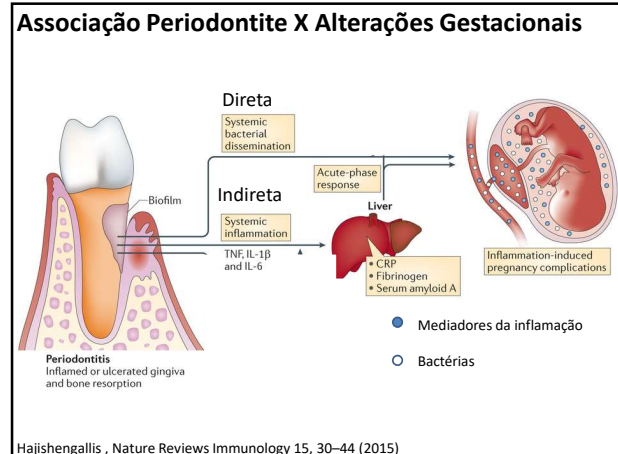


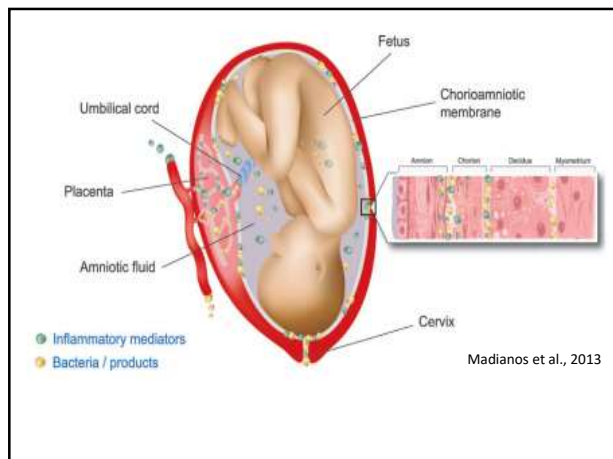


### Periodontite X Artrite Reumatóide

**Mecanismo 2: Indução de auto imunidade :**

- Nos tecidos afetados pela periodontite e no tecido articular existem proteínas **hipercitrulinadas** (produzidas por PPAD de *P.gingivalis* ou por PPAD endógena induzida pela leucotoxina de *A.actinomycetemcomitans*).
- 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)
- A grande quantidade de auto-anticorpos (articulação + tecidos periodontais), leva a maior formação de ICs nas articulações e consequente exacerbação do processo inflamatório (maior severidade da artrite).





### 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
- Sepsis 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 transportados pela sistema circulatório materno atingindo a Unidade feto-placentária (Mediadores são associados à prematuridade).

Front Public Health. 2015 Jan 29;2:296. doi: 10.3389/fpubh.2014.00296. eCollection 2014.  
Mechanisms Involved in the Association between Periodontitis and Complications in Pregnancy.  
Zaki M, Lemos DS, Ribeiro-Silva B, Buser HR.

### INOCULAÇÃO *P. gingivalis*



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

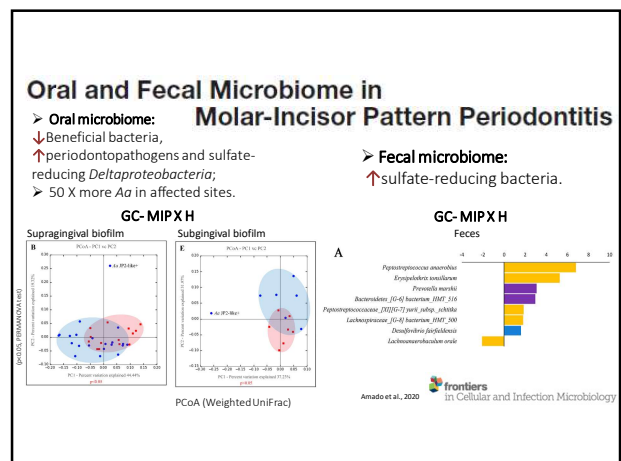
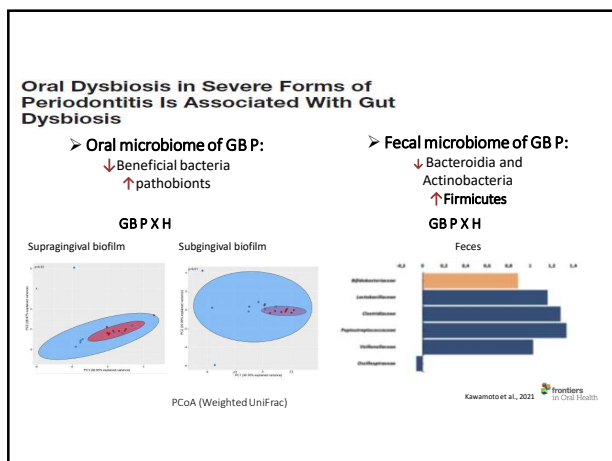
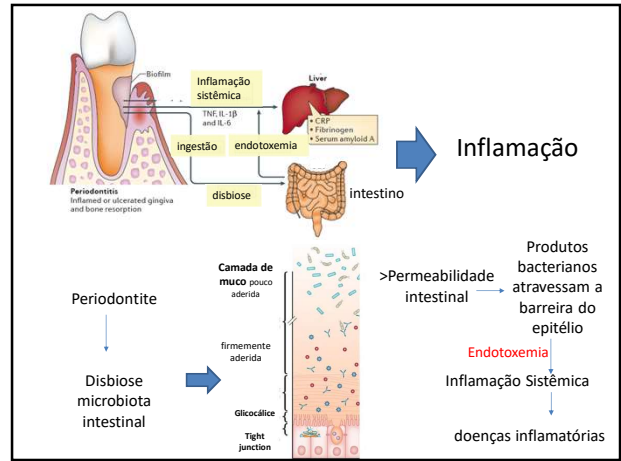
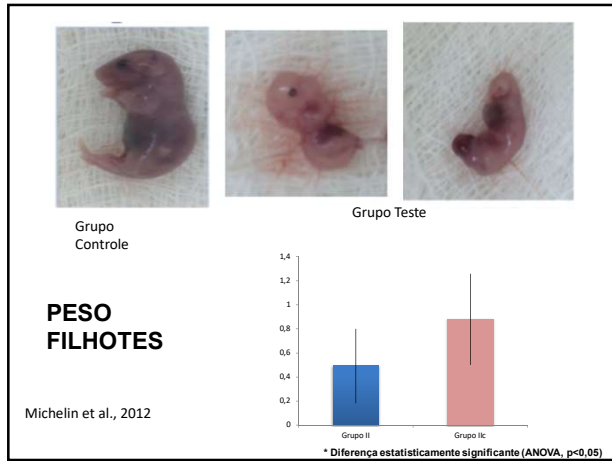


Destruição de osso alveolar após infecção oral por *P. gingivalis*

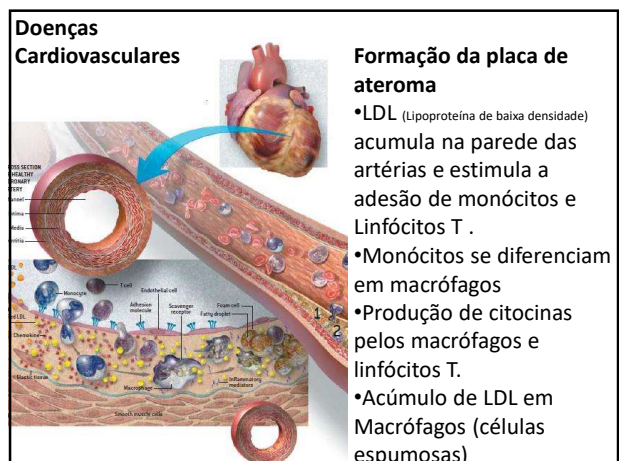
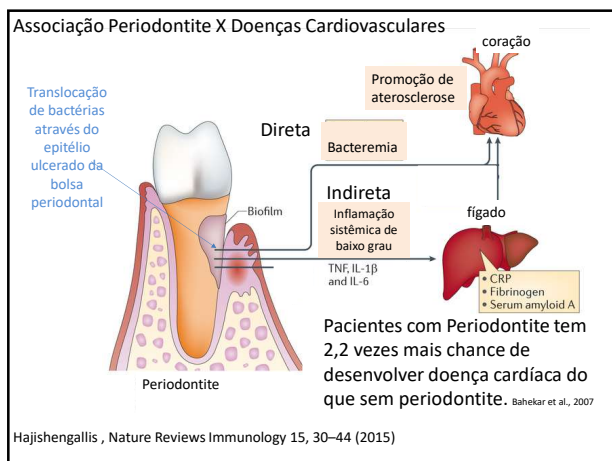
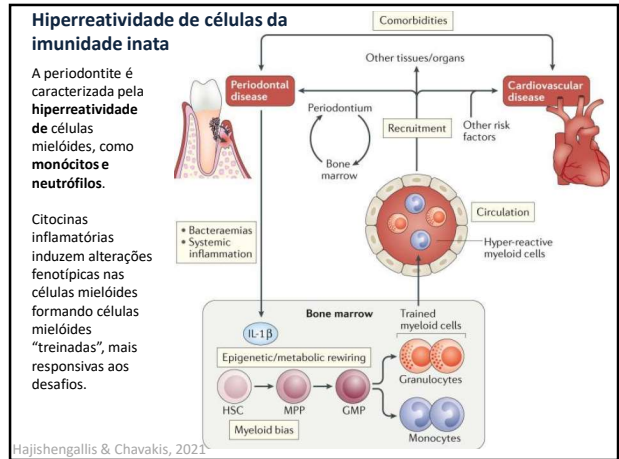
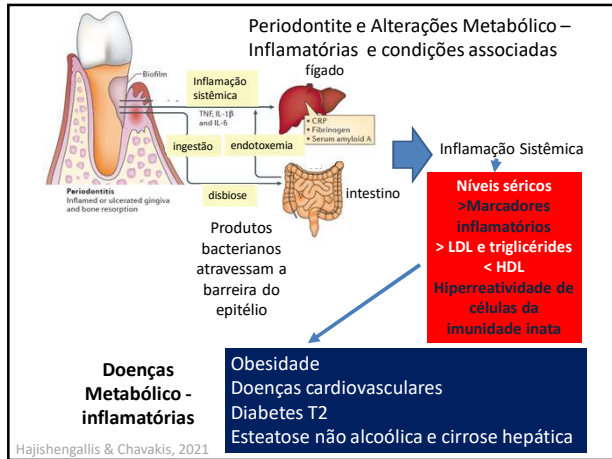
### CESÁRIA (20º dia da gestação)

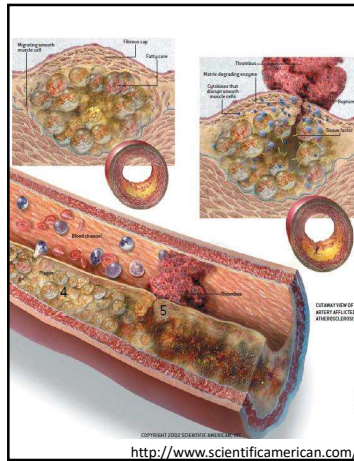












- Proliferação de células musculares lisas.
- Células espumosas secretam metaloproteínas que enfraquecem a superfície da placa de ateroma.
- Agregação de plaquetas (coágulo)
- A placa de ateroma se rompe, forma-se um trombo que interrompe o fluxo de sangue (oclusão trombótica) com consequente morte do tecido cardíaco.

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

### Relação entre Doenças cardiovasculares e Periodontite

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

Bactérias se disseminam por bacteremia.

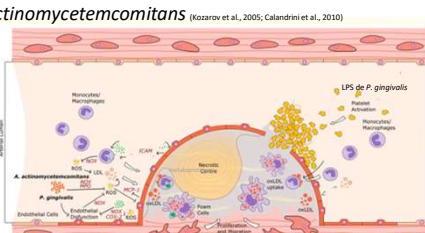
Bactérias chegam até o endotélio, invadem as células endoteliais e ativam a produção de moléculas de adesão e quimiocinas – favorecendo a transmigração de leucócitos.

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

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

### Patógenos periodontais detectados viáveis em placas de ateroma

*P. gingivalis* (Ishihara et al., 2005; Kozarov et al 2005),  
*A. actinomycetemcomitans* (Kozarov et al., 2005; Calandrini 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) > formação de células espumosas

*P. gingivalis* aumenta a fagocitose do ox-LDL pelos macrófagos;

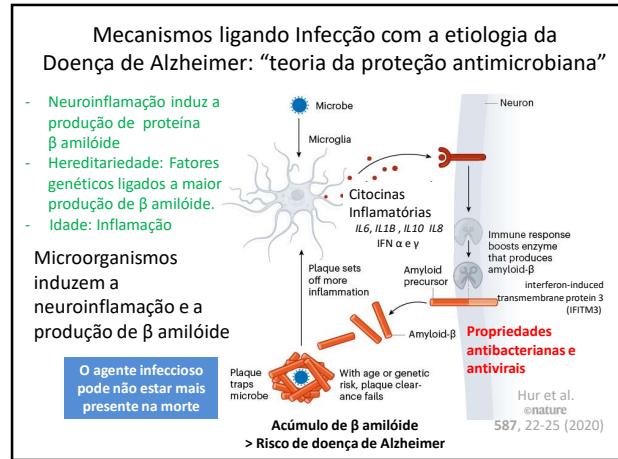
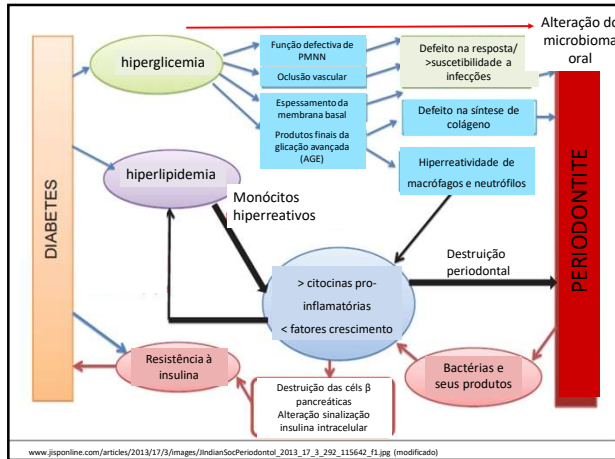
LPS de *P. gingivalis* – ativa plaquetas : trombo (Senini et al., 2019)

*P. gingivalis* induz apoptose de células endoteliais e a produção de metaloproteínase → Rompe a PA (Gualtero et al 2017, Di Pietro et al., 2017)

### Diabetes Mellitus Tipo 2

Relação Bidirecional  
**Periodontite**

- ✓ maior prevalência, severidade, progressão da DP em diabetes T2
- ✓ Periodontite é a 6ª complicação da diabetes T2 (nefropatia, neuropatia, retinopatia, doenças cardiovasculares, alterações gestacionais). Periodontite > severidade complicações DT2.
- ✓ O diabético é 3X mais suscetível à periodontite que ND (Preshaw et al., 2012)
- ✓ Desequilíbrio glicêmico > severidade da periodontite
- ✓ Ambas são associadas a obesidade
- ✓ O tratamento periodontal leva a melhora do controle glicêmico em pacientes com DT2 (redução de HbA1c) (Daiuto et al., 2019)
- ✓ Hiperglicemia afeta o microbioma oral (Longo et al., 2018)
- ✓ Diabetes – disbiose da microbiota oral e do intestino
- ✓ **Diabetes tipo 1** – maior prevalência de periodontite (6-18 anos de idade) (Preshaw et al., 2012)



NEWS FEATURE · 04 NOVEMBER 2020

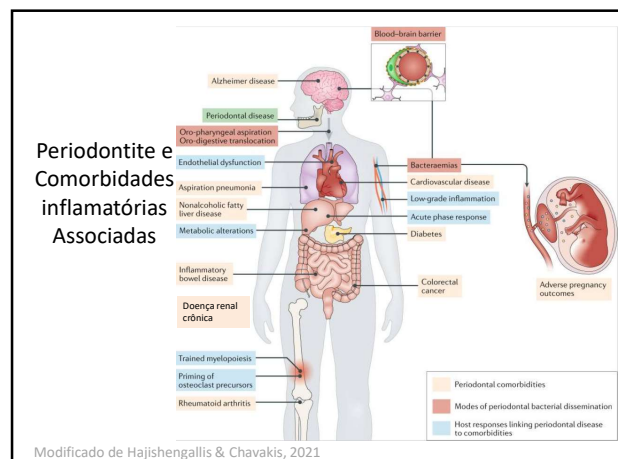
## Are infections seeding some cases of Alzheimer’s disease?

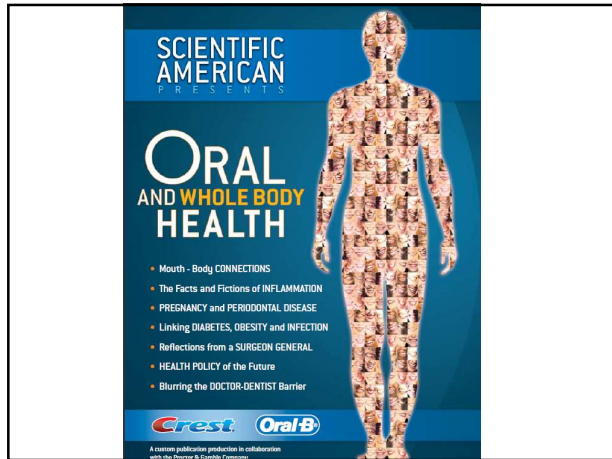
A fringe theory links microbes in the brain with the onset of dementia. Now, researchers are taking it seriously.

### Microrganismos possivelmente indutores da doença de Alzheimer,

- vírus da herpes (HSV1, HHV-6 e HHV-7),
- Chlamydia pneumoniae* (doença pulmonar);
- Borrelia burgdorferi*, (doença de Lyme);
- ***Porphyromonas gingivalis*.**

- DNA de *P. gingivalis* e gingipainas foram detectadas em necrópsias no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer
- DNA de *P. gingivalis* foi detectado no fluido cerebrospinal de pacientes vivos com doença de Alzheimer
- A presença de *P. gingivalis* no cérebro de modelos experimentais murinos foi associada a maior nível de placas β-amiloide, maior nível de proteína tau e neuroinflamação.





Wilson et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. [Circulation](#). 143(20): e963-e978. 2021. doi: 10.1161/CIR.0000000000000969

Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021 Jul;21(7):426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6.