

LÍCIA NEY PIZZOCOLO

A Influência de Condições Sistêmicas na Doença Periodontal

Monografia apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da Universidade
Estadual de Campinas, como requisito para
obtenção de título de Especialista em
Periodontia

LÍCIA NEY PIZZOCOLO



1290005142

TCE/UNICAMP

P689j

FOP

A Influência de Condições Sistêmicas na Doença Periodontal

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de título de Especialista em Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati

PIRACICABA
2002

Idade - FOP/UNICAMP
CE/UNICAMP
689 i Ed.
L. Ex.
mbo 5142
C ☐ D ☒
oc. 16P-134/2010
eço R\$ 11,00
ata 03/12/10
registro 776816

Ficha Catalográfica

P689i Pizzocolo, Lícia Ney.
A influência de condições sistêmicas na doença periodontal. /
Lícia Ney Pizzocolo. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2002.
49f.

Orientador : Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati.
Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Risco. 2. Periodontia. 3. Genética. 4. Fumo. 5. *Diabetes Mellitus*. I. Casati, Márcio Zaffalon. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Dedico à minha família pelo incentivo, apoio e compreensão. À minha madrinha Teresinha pela sua amizade. Ao meu professor e amigo Antônio Roberto Legaspe Zanatto pela colaboração.

Agradecimentos

Aos meus pais, irmãos e Dra. Teresinha pela colaboração e compreensão durante o período de elaboração desta monografia.

À minha querida amiga Valquíria Serra pelo companheirismo. A seus pais pela colaboração nestes últimos 2 anos.

Ao Professor e amigo Dr. Antônio Roberto Legaspe Zanatto pelos ensinamentos e colaboração.

Ao Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati por sua orientação e ensinamentos.

Às minhas amigas e companheiras: Adriana Mingotti, Fernanda Nalin, Ana Lúcia Sbragia, Lidiane Pereira, Fabiola Mattioli, Graziela Esteves, Elissa Hutten, Márcia Favero e Rita Usberti.

Aos colegas e professores Edwil, Vinícius e George pelos ensinamentos e dedicação.

À equipe de professores da cadeira de Periodontia da FOP pelos seus ensinamentos.

A todos, que de alguma forma, colaboraram com suas lições de vida durante meus 26 anos.

A Deus pela conclusão de mais uma etapa da minha vida.

Sumário

Lista de Abreviaturas	6
Resumo	7
Abstract	8
1 Introdução	9
2 Revisão de Literatura	11
2.1 Diabetes Mellitus	11
2.2 Tabagismo	17
2.3 Genética	24
2.4 Estresse	34
2.5 Osteoporose e Menopausa	36
2.6 Medicamentos	38
3 Discussão	40
4 Conclusão	46
Referências Bibliográficas	47

Lista de Abreviaturas

IDDM- Diabetes mellitus insulino dependentes

NIDDM- Diabetes mellitus não insulino dependentes

IL - Interleucina

Ig - Imunoglobulina

PG- Prostaglandina

FNT- Fator de necrose tumoral

FCG- Fluido crevicular gengival

PST- Teste de susceptibilidade periodontal

Resumo

As doenças periodontais são doenças inflamatórias multifatoriais que acometem as estruturas de suporte dos dentes, tendo como fator etiológico o biofilme dental. A resposta do hospedeiro a este biofilme é um fator importante para determinar a extensão e a severidade destas doenças. Além disso, existem fatores sistêmicos que modificam as doenças periodontais, principalmente, através de seus efeitos sobre os mecanismos imunológicos e inflamatórios do hospedeiro, contribuindo para um aumento na prevalência, incidência ou severidade da gengivite e periodontite. Portanto, este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de esclarecer alguns tópicos importantes a respeito da influência de algumas situações sistêmicas na doença periodontal, como: diabetes mellitus, fumo, genética, estresse, osteoporose, menopausa e medicamentos.

Abstract

Periodontal disease is a multi-factorial inflammatory disease of the supporting structures of the teeth and its etiology is the bacterial infection. The host response to infection is an important factor in determining the extent and severity of periodontal disease. Systemic factors modify periodontitis principally through their effects on the normal immune and inflammatory mechanisms. Several conditions may give rise to an increased prevalence, incidence or severity of gingivitis and periodontitis. In this view, the present research has the objective to elucidate some important information about the influence of some systemic situations in periodontal disease, how: diabetes mellitus, smoking, genetics, stress, osteoporosis, woman menopausal and medications.

1 Introdução

Nos meados da década de sessenta, mais precisamente 1965, o trabalho clássico de LOE *et al.* mostrou o biofilme como agente etiológico da doença periodontal. Durante anos o diagnóstico e tratamento das periodontopatias foram baseados nestas descobertas.

Em outro estudo clássico de LOE *et al.*, em 1986, os autores conseguiram demonstrar que num grupo de 161 indivíduos, de 14 a 46 anos, a progressão da doença periodontal era diferente, mesmo em uma população com os mesmos hábitos e cultura. Assim, eles puderam quantificar que em 8% desta amostra, houve progressão rápida da doença periodontal (perda de inserção anual aproximada de 0,1-1mm); em 81% ocorreu progressão moderada (perda de inserção anual aproximada de 0,05-0,5mm) e não houve nenhuma progressão da doença periodontal em 11% dos indivíduos.

Posteriormente, o trabalho de SOCRANSKY *et al.* (1988) enriqueceu o estudo da doença periodontal demonstrando a especificidade da placa bacteriana, tentando então correlacionar determinadas bactérias com um certo tipo de doença periodontal.

Durante anos, os pesquisadores da área odontológica concentraram-se na placa bacteriana. Muitos autores estudaram com afinco etiologia, diagnóstico e tratamento da doença periodontal e muitas vezes não conseguiam garantir que seus trabalhos eram totalmente confiáveis, uma vez que outros fatores sempre interagiam também com a doença periodontal. Mesmo porque, a experiência clínica demonstra

que nem todas as pessoas respondem da mesma forma a acúmulos similares de placa.

Na última década autores como GENCO (1996), SALVI (1997) e PAGE (1997) introduziram o termo fator de risco relacionando fatores sistêmicos como diabetes mellitus, estresse, fumo, osteoporose e genética com a doença periodontal e sua severidade.

A presença do biofilme é necessário para o surgimento da doença periodontal, portanto fatores locais que contribuem para o acúmulo de placa também são considerados como fatores de risco à doença periodontal, tais como higiene bucal precária, restaurações e coroas mal adaptadas, má posição dental, furca, anatomia dental, pérola e projeção de esmalte. Entretanto, os indivíduos reagem diferentemente ao estímulo bacteriano. Isso é resultado não só do tipo e da quantidade de bactéria, mas também das características do sistema de defesa do paciente.

O presente estudo tem como objetivo avaliar as influências de alguns fatores sistêmicos sobre a doença periodontal e sua severidade. Os fatores sistêmicos em questão são: diabetes mellitus, fumo, genética, estresse, osteoporose, menopausa e medicamentos.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

2 Revisão de Literatura

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus é um grupo de desordem caracterizada pela alteração do nível de glicose no sangue ou prejuízo no metabolismo de lipídeos e carboidratos, em razão de uma deficiência na produção de insulina ou um prejuízo na sua ação no organismo. Desta forma, a diabetes pode ser dividida em dois tipos: Diabetes Mellitus Insulino Dependentes (IDDM) ou tipo 1 e Diabetes Mellitus Insulino Independentes (NIDDM) ou tipo 2.

A diabetes tipo 1 é causada pela destruição das células beta do pâncreas, provavelmente, em consequência de um processo destrutivo auto-imune ou de origem viral. A diabetes tipo 2 é resultado de uma deficiência na molécula de insulina ou uma alteração nos receptores de insulina nas células, implicando em uma função inadequada. Entretanto, a produção de insulina pode ser prejudicada mais tarde exigindo a suplementação da mesma (ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA, 1996).

Segundo SALVI *et al.* (1997), indivíduos com diabetes têm um aumento na prevalência da periodontite e uma resposta insuficiente à terapia periodontal. Além disso, a periodontite pode ser mais severa em pacientes com diabetes de longa duração e com pobre controle metabólico. Entretanto, diabéticos com excelente controle metabólico não têm mais susceptibilidade à periodontite severa em comparação a indivíduos não diabéticos.

PAGE *et al.* (1997) observaram que a diabetes pode ter várias manifestações e efeitos sobre a susceptibilidade à periodontite em alguns indivíduos

e em outros não e esta variação talvez seja determinada por fatores genéticos de cada indivíduo.

Existem algumas alterações patológicas que estão relacionadas a manifestação de diabetes (SALVI *et al.* e PAGE *et al.*,1997):

- Microbiota – Parece que os patógenos periodontais em diabéticos são similares aos achados em adultos sistemicamente saudáveis.
- Mudanças vasculares – A hiperglicemia causa deposição de colágeno tipo IV na membrana basal dos vasos acarretando aumento de espessura e enrijecimento dos vasos. Isso promove uma diminuição da diapedese leucocitária, da difusão de oxigênio e do metabolismo. O resultado dessa estase tecidual induz ao estresse oxidativo, facilitando a peroxidação lipídica e secreção das citocinas pro-inflamatórias, como FNT-alfa, IL-1 beta e PGE-2.

O tecido gengival e o fluido crevicular gengival também passam a conter uma elevada concentração desses mediadores, causando o aumento no nível de metaloproteinases, o que acarreta em maior destruição tecidual e aumento na severidade da doença.

- Modificações na Resposta do Hospedeiro – Alterações metabólicas ou efeitos genéticos estão relacionados com o defeito nas funções dos neutrófilos, como quimiotaxia, fagocitose, adesão e morte bacteriana, sugerindo que essas disfunções prejudicam a resistência do hospedeiro às infecções bacterianas. A insulina exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídeos causando hiperlipidemia, a qual, também, está relacionada com alterações dos neutrófilos, prejudicando a fagocitose e a morte bacteriana. Os elevados níveis de PGE-2 no

fluido crevicular do diabético pode levar à diminuição na quantidade de anticorpos na bolsa, pois ela inibe a sua produção pelas células plasmáticas.

- Alterações no metabolismo do tecido conjuntivo – O colágeno tipo I é o componente predominante da matriz extracelular do tecido gengival, ligamento periodontal e osso alveolar. A alteração metabólica causada pela diabetes está associada com anormalidades na renovação do colágeno tornando-a mais lenta. A produção de colágeno pelos fibroblastos no ligamento periodontal e na gengiva é diminuída e a produção de metaloproteinases aumentada. Além disso, estudos mostram o aumento da degradação do novo colágeno sintetizado provocando dificuldades de cicatrização (SALVI *et al.*; PAGE *et al.*,1997).

- Exacerbação da Resposta Inflamatória – Pacientes diabéticos que apresentam periodontite refratária ou periodontite avançada têm sido referidos como de “alto risco”. É sugerido que esses pacientes possuem um fenótipo para monócitos anormal, o que contribuiria para o aumento da suscetibilidade desses indivíduos a formas severas da doença periodontal. Nos pacientes diabéticos, a resposta exacerbada dos monócitos às endotoxinas bacterianas se dá através da secreção anormal dos mediadores inflamatórios como IL-1 beta, PGE 2, e FNT alfa. Propõem-se que esta secreção monocítica seja regulada pelos genes localizados nas regiões HLA-DR3/4 e HLA-DQ. Este gene pode estar associado a doenças autoimunes como a diabetes mellitus. Esses achados sugerem que nos indivíduos diabéticos, um determinado fenótipo de hipersecreção monocítica seja responsável pela resposta inflamatória exagerada à infecção bacteriana gram negativa, podendo também ser causada pelos altos níveis de lipídeos e pela ocupação dos receptores monocíticos devido à alta concentração de glicose no sangue (SALVI *et al.*; PAGE *et al.*,1997).

Claramente, o estado metabólico da diabetes é um fator modificador, mas há outros componentes genéticos importantes da resposta do hospedeiro que conferem riscos e que ainda não estão esclarecidos (SALVI *et al.*, 1997).

Segundo WILSON (1999), o indivíduo diabético deve ser informado sobre sua condição e até mesmo se tem algum membro da família portador da diabetes, principalmente, antes dos 60 anos de idade, pois nestes casos, o paciente é considerado mais susceptível à doença periodontal.

KURTIS *et al.* (1999), relataram em seus estudos que a IL-1 alfa, IL-6 e FNT são citocinas pro-inflamatórias que têm sido identificadas no fluido crevicular gengival (FCG) dos pacientes com periodontite. A IL-6 juntamente com a IL-1 beta estimulam o recrutamento dos osteoclastos e a reabsorção óssea. Entretanto, a atuação da IL-6 na etiologia da doença periodontal ainda não está clara. Neste estudo foi constatado um maior nível de IL-6 no FCG nos pacientes diabéticos tipo 2 (não insulino dependentes) com envolvimento periodontal do que nos pacientes apenas com periodontite ou os saudáveis (tanto sistêmicos como periodontalmente). Embora os parâmetros clínicos tenham sido semelhantes entre os pacientes, com envolvimento periodontal, diabéticos e não diabéticos, o maior nível de IL-6 dos diabéticos pode ser explicado pela resposta diferente e mais complexa do hospedeiro nos diabéticos e pela composição do biofilme bacteriano.

CUTLER *et al.* (1999) avaliaram os índices de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice gengival em indivíduos com diabetes tipo 2 e observaram que tais índices se apresentavam aumentados em diabéticos mal ou bem controlados em comparação com os pacientes sistemicamente saudáveis (pacientes que não apresentavam periodontite crônica pré-existente), o que indica

que pacientes diabéticos mal controlados e com má higiene bucal podem ter um maior risco a iniciação e progressão da periodontite. Além disso, apresentaram uma associação positiva entre a inflamação gengival e o aumento dos níveis de IL-1 beta no fluido crevicular gengival e nos tecidos gengivais e aumento de IL-1 beta e IL-6 nos tecidos gengivais. Também se observou uma associação no nível de hemoglobina glicosada e o aumento no índice gengival e índice de placa. Em contraste, os níveis de fator de crescimento plaquetário, que normalmente aumenta na periodontite, diminuíram em diabéticos mal controlados com periodontite.

KINANE (1999) e a ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA (2000), mostraram nos estudos que a diabetes (IDDM ou NIDDM) está associada com o aumento no risco à periodontite e que o nível de controle da diabetes é um fator importante, em que o paciente controlado terá uma resposta favorável ao tratamento periodontal. Os autores também acrescentam que a duração da diabetes não parece ser importante na evolução ou surgimento da doença periodontal.

GREENSTEIN & LAMSTER (2000) relataram que pacientes diabéticos manifestaram diminuição no nível de hemoglobina glicosada e redução na necessidade de insulina no tratamento da diabetes depois do tratamento periodontal.

De acordo com estudos desenvolvidos pela ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA (2000) algumas considerações devem ser levadas em conta no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos como a identificação de sinais e sintomas não diagnosticados ou falta de controle da diabetes, consulta com o médico do paciente, consideração do diagnóstico e duração da diabetes, nível de controle metabólico, histórico de medicamentos utilizados e tratamentos efetuados, recomendações com relação a medicação prescrita e dieta apropriada no dia do

tratamento periodontal, considerações a respeito do uso de antibióticos previamente ao tratamento periodontal nos casos de diabetes com pobre controle, atenção quanto à redução do estresse e ansiedade do paciente e preparação para diagnosticar e conter possíveis emergências associadas a diabetes.

STEWART *et al.* (2001) obtiveram resultados significantes em seus estudos clínicos, no qual 36 diabéticos do tipo 2 receberam tratamento periodontal, enquanto que 36 indivíduos, também diabéticos do tipo 2, serviram como grupo controle e não receberam o tratamento periodontal. Após nove meses o grupo controle obteve uma melhora de 6,7% no controle da glicemia enquanto que o grupo que recebeu o tratamento periodontal obteve uma melhora de 17,1%. Portanto, os autores sugeriram que o tratamento periodontal esteve associado com a melhora do controle glicêmico em pessoas com diabetes do tipo 2.

De acordo com KINANE & MARSHALL (2001) aceita-se que o controle deficiente da diabetes predispõe à doença periodontal, assim como sugere-se que o tratamento periodontal melhora o controle metabólico em diabéticos insulino dependentes devido a diminuição da infecção, inflamação e o restabelecimento das condições de saúde gengival.

ORBAK *et al.* (2002) associaram o cigarro com a diabetes mellitus do tipo 2 e observaram que a periodontite era mais severa em fumantes e não fumantes diabéticos e que as condições do nível de inserção clínico, profundidade de sondagem e sangramento gengival eram melhores em indivíduos não fumantes com diabetes do que em fumantes diabéticos. Desta forma, os autores concluíram que a diabetes associada ao fumo intensificam o risco de doença periodontal.

PATINO-MARIN *et al.* (2002) obtiveram como resultado em seu trabalho que diabéticos do tipo I não compensados estavam associados com uma maior frequência de doença periodontal do que aqueles que faziam controle do nível de glicose.

2. 2 Tabagismo

Há uma associação entre o fumo e a doença periodontal. Segundo GENCO (1996), existem muitas evidências de que os fumantes possuem uma microbiota periodontal diferente e que a cicatrização depois da terapia periodontal é menos satisfatória do que em não fumantes. A eliminação deste vício é importante para o tratamento e para prevenção da doença periodontal.

O fumo é um fator de risco bastante explorado pelos pesquisadores e é referido como um dos fatores ambientais mais fortemente associado com periodontite, em especial as mais severas. Existem evidências que o fumo exerce efeitos tanto locais quanto sistêmicos (SALVI *et al.* 1997 e PAGE *et al.* 1997).

Segundo SALVI *et al.* (1997), as potenciais influências na patogênese da periodontite incluem imunossupressão, exacerbação da resposta inflamatória e deficiência nas funções celulares dos tecidos orais. A nicotina é um dos bioprodutos do cigarro e causa vasoconstrição local reduzindo o sangramento, edema e outros sinais clínicos da inflamação. Em sítios profundos de doença periodontal não tratados em fumantes, tem sido documentado uma diminuição da tensão de oxigênio criando um ambiente subgengival favorável à colonização e crescimento de patógenos periodontais anaeróbicos gram-negativos.

PAGE *et al.* 1997, notaram que o tecido gengival do fumante tende a ficar hiperqueratótico e fibrótico com a margem bem fina. A manifestação de edema e eritema é mínima quando comparado às doenças de igual severidade em não fumantes. A perda de inserção é mais severa na região anterior, especialmente, na região palatina.

Algumas alterações sistêmicas podem ser observadas conforme descrito por PAGE *et al.* (1997) e SALVI *et al.* (1997). O fumo afeta a função leucocitária, em que as atividades funcionais dos neutrófilos são suprimidas tanto na saliva quanto nos tecidos. Os maiores efeitos sistêmicos do fumo são vistos na resposta imunológica. O fumo suprime a produção da subclasse de imunoglobulina IgG-2, tanto em pacientes periodontais quanto em pacientes saudáveis. Esta imunoglobulina é uma peça-chave na resposta contra o antígeno do *A. actinomycetemcomitans*. Outra alteração é em relação ao nível de células T, o que prejudica as funções da célula T-helper, comprometendo a produção de anticorpos. A nicotina também aumenta a liberação de PGE-2 e IL-1 pelos monócitos induzidos pelos lipopolissacarídeos. Apesar desses achados, SALVI *et al.* (1997) ressaltaram que, em fumantes com periodontite agressiva localizada, não há redução de IgG-2 e que o fumo, para esses pacientes, não aumenta o risco à severidade da doença.

Outras alterações sistêmicas são decorrentes das substâncias citotóxicas, como a nicotina e seu principal metabólito cotinina, que podem ser detectadas na saliva, fluido crevicular, soro sanguíneo e urina, demonstrando o potencial efeito sistêmico. Essas substâncias rapidamente penetram no epitélio e afetam os fibroblastos. O fumo diminui a absorção intestinal do cálcio o que provavelmente afeta a função dos osteoblastos e aumenta a perda óssea. Ele ainda interfere na composição da microbiota bacteriana, aumenta a infecção subgengival e altera o

meio tempo de redução oxidativa no biofilme, resultando no aumento da proporção de bactérias anaeróbicas (PAGE *et al.* em 1997).

SALVI *et al.* (1997) ainda relataram a possível relação direta entre o fumo, a doença periodontal e a osteoporose em razão de estudos que associam o cigarro à redução de mineral ósseo contido no esqueleto.

Com relação à menopausa e o uso ou não de estrógeno em fumantes, GREGORY (1998) observou que o cigarro compete com o efeito protetor do estrógeno. Uma mulher no período pós-menopausa que usa estrógeno e não fuma tem menor incidência de doença periodontal. O mecanismo do efeito protetor do estrógeno ocorre impedindo a estimulação osteoclástica. Os osteoblastos podem produzir citocinas IL-6 e IL-1 que estimulam os osteoclastos a reabsorverem osso. Em situações normais os osteoblastos são estimulados a liberarem a IL-6 e IL-1 pelo hormônio da paratireóide ou diretamente pelas endotoxinas locais, causando reabsorção óssea pelos osteoclastos. O estrógeno modula os efeitos estimulantes dos osteoblastos para produzir menos fatores de reabsorção óssea. Quando a mulher perde estrógeno na menopausa, os osteoclastos são ativados pelo aumento de IL-6. Quando estimulado pelo hormônio da paratireóide, o osteoblasto produz IL-6. Se há nicotina no sistema a produção de IL-6 aumenta, se há estrógeno então diminui, dependendo da concentração de cada um, pois a ação de um irá sobrepor-se a do outro. Assim a mulher que fuma não tem o efeito protetor do estrógeno.

De acordo com PALMER *et al.* (1999), o fumo é o fator de risco ambiental sob controle do paciente mais importante com relação à periodontite. O fumo resulta em mudanças vasculares, inflamatórias, imunes e na cicatrização. O grau de

exposição pode ser avaliado pelos anos e quantidade de cigarros ou pelo nível de cotinina e nicotina no soro sanguíneo.

Segundo WILSON (1999), o fumo supera a diabetes como um modificador sistêmico para a severidade da doença periodontal. O fumo pode afetar negativamente a evolução do tratamento através de uma menor diminuição na profundidade de sondagem, menor ganho de inserção e maior nível de sangramento gengival após tratamento cirúrgico ou não cirúrgico. Tem sido mostrado que os efeitos negativos do cigarro estão relacionados com o número de cigarros por dia e há quanto tempo apresenta o hábito. Os fumantes que relatam fumar mais de dez cigarros por dia apresentam um maior risco a doença periodontal e uma resposta menos favorável à terapia. Pacientes que eram fumantes e largaram o hábito completamente têm o risco diminuído de ter futuras doenças periodontais em comparação aos que não pararam. É claro que o tempo de fumo causa efeito cumulativo que pode ser visto numa perda de inserção e óssea mais avançada. Esta perda avançada, como resultado de doença antiga, faz com que a manutenção da saúde periodontal seja mais difícil.

A pesquisa de TOMAR & ASMA (2000) demonstrou que os indivíduos que haviam largado o cigarro há dois anos apresentavam, em relação ao risco periodontal, três vezes mais chances de aparecer como se nunca tivessem fumado. Já os que haviam largado há mais de onze anos igualavam-se àqueles que nunca fumaram. Durante os sete anos de sua pesquisa eles constataram que tanto os ex-fumantes quanto os que nunca haviam fumado obtiveram uma maior redução na profundidade de sondagem e uma melhora no ganho de inserção clínica, enquanto que os fumantes tiveram estatisticamente uma maior perda de inserção horizontal nos sítios de comprometimento de furca.

PAULETTO *et al.* (2000) estudaram a variação da elastase nos pacientes periodontais fumantes. Demonstraram que os pacientes com periodontite avançada e moderada têm valores mais altos de elastase presentes na cavidade oral, enquanto que o nível de elastase e o número de neutrófilos são menores em pacientes periodontais fumantes do que em não fumantes com o mesmo grau de doença periodontal. Foi também observado que, quando o fumante para de fumar, os valores de elastase voltam ao nível normal como nos não fumantes. Com relação aos neutrófilos notou-se que enquanto que o seu número em pacientes periodontais não fumantes aumentava duas vezes com relação aos pacientes saudáveis, o número de neutrófilos aumentava apenas levemente em pacientes periodontais fumantes. Nos pacientes periodontais fumantes, os neutrófilos e possivelmente os macrófagos, ao invés de migrarem através do fluido crevicular para a cavidade oral, ficavam acumulados no tecido periodontal liberando seus constituintes que promovem o aumento na degradação do tecido conjuntivo. O menor nível de elastase na cavidade oral dos fumantes não deve ser interpretado como uma indicação de periodontite ativa. Mas os autores alertaram que pode ser uma indicação de uma função leucocitária anormal e um aumento no risco para periodontite.

No estudo de MCDEVITT *et al.* (2000), foi demonstrada a relação entre a idade do paciente, a história de ex-fumantes e o genótipo de IL-1 com a severidade da periodontite no adulto. Eles estudaram 90 pacientes, dos quais 44 apresentavam periodontite de moderada a severa e 46 saudáveis ou com periodontite leve. A associação entre os ex-fumantes moderados (entre 5 a 10 pacotes ao ano) e a presença de doença periodontal severa nesta população foi significativa. Segundo os autores, a história de fumo nos ex-fumantes afeta a evolução da doença periodontal,

porém a perda óssea promovida pelo fumo é irreversível. Eles também consideraram que tanto o genótipo da IL-1 quanto o fumo são fatores de risco para doença periodontal.

KHAIRA *et al.* (2000) detectaram no estudo uma maior concentração de compostos voláteis sulfúricos em bolsas maiores que 6 mm em fumantes do que em não fumantes. Assim, concluíram que este aumento na produção de compostos voláteis sulfúricos pode representar mais um mecanismo de susceptibilidade à periodontite em fumantes e também ajuda a explicar a associação entre fumo e halitose.

KERDVONGBUNDIT & WIKESJO, em 2000, sugeriram que o fumo em longo período piora a saúde periodontal tanto em grau de severidade quanto em incidência de envolvimento de lesão de furca em molares.

JOHNSON & SLACH, em 2001, relataram que aproximadamente metade dos casos de periodontite têm sido atribuídos a fumantes ou ex-fumantes. Tanto fumantes de charuto quanto cigarro apresentaram uma maior perda de altura óssea que os não fumantes. Além do fumante apresentar predisposição à doença periodontal, os efeitos mais prevalentes do fumo estão relacionados com o posicionamento do cigarro, como recessão gengival e lesão branca da mucosa. Outro dado importante é que 90% dos casos de periodontite refratária apresentam-se em fumantes. De acordo com os resultados, o fumo pode aumentar a concentração de certos patógenos periodontais devido à baixa tensão de oxigênio nas bolsas do fumante, promovendo um ambiente propício para o desenvolvimento de bactérias anaeróbias ou ainda pela maior dificuldade na remoção desses patógenos em fumantes. Existem mais evidências de que o fumo promova efeitos

negativos na resposta do hospedeiro como diminuição nas funções neutrofílicas e na concentração de IgG no soro. A nicotina também promove efeitos deletérios sobre as funções dos fibroblastos dificultando a cicatrização e exerce influência negativa sobre o metabolismo ósseo. Os autores sugerem, ainda, que a combinação do fumo com condições sistêmicas negativas para a densidade óssea afetam a altura e densidade óssea em mulheres no período de pós-menopausa. Um dado positivo é que a doença periodontal progride lentamente em pacientes que param de fumar e que esses indivíduos têm uma resposta à terapia periodontal similar aos não fumantes.

Segundo HAFFAJEE & SOCRANSKY, em 2001, os fumantes apresentavam uma maior perda de inserção, maior perda do osso alveolar, maior perda dental, bolsas mais profundas e menos sítios apresentando sangramento à sondagem que ex-fumantes ou não fumantes. Fumantes possuem doença periodontal mais severa que não fumantes ou ex-fumantes. Os autores observaram uma maior incidência de perda de inserção nas superfícies palatinas da maxila e menor na região dos dentes anteriores, sugerindo um possível efeito local do fumo. Eles deixaram clara a relação do cigarro com as alterações clínicas bucais, porém não conseguiram explicar especificamente o mecanismo pelo qual o cigarro danifica o periodonto, sugerindo uma possível alteração na microbiota subgengival do fumante.

MULLER *et al.* (2002) associaram o cigarro com placa dental e sangramento gengival e obtiveram como resultado que fumantes acumulavam mais placa supra-gengival que os não fumantes e que o sangramento à sondagem, assim como o acúmulo de cálculo, eram mais prevalentes em fumantes. Assim, concluíram

que os fumantes parecem ser de alto risco para a transição da forma sem sangramento à sondagem para forma com sangramento à sondagem.

Os mesmos autores, em 2002, relacionaram fumantes com recessão gengival e concluíram que o fumo não aumentava o risco de desenvolver recessão gengival.

MEISEL *et al.* (2002) associaram em seus estudos o cigarro com o polimorfismo do gene da IL-1 em pacientes periodontais e relataram que o genótipo estudado mostrou interação com o fumo. Mas, não fumantes não apresentavam maior risco a doença periodontal, mesmo sendo genótipo-positivos.

2.3 Genética

PAGE *et al.* (1997) afirmaram que os fatores genéticos que atuam e modificam a resposta do hospedeiro ao desafio microbiano são os maiores determinantes da susceptibilidade à periodontite e do grau de progressão e severidade da doença. Segundo esses autores, os fatores genéticos que conferem este aumento na susceptibilidade à periodontite são: função anormal no processo de fagocitose; redução na capacidade de produção de IgG-2 (cromossomo 6); polimorfismo no hFc-gama-RIIa; polimorfismo no FNT-alfa (cromossomo 6); variação nas funções monocíticas e macrofágicas; polimorfismo no IL-1beta (cromossomo 2q13) e cicloxigenase 1 gene (cromossomo 9q32,33).

As células de fagocitose, especialmente os neutrófilos, e anticorpos específicos compõem a maior defesa do hospedeiro contra a infecção periodontal. Essas células acumulam-se nos locais onde há o desafio microbiano através de quimiotaxia, onde elas fagocitam e eliminam os microrganismos que tenham sido

opsonizados. Na periodontite o maior agente opsonizador é o anticorpo específico IgG-2. As células fagocíticas possuem vários receptores em sua superfície que reconhecem os microorganismos opsonizados fagocitando-os e eliminando-os. Esses receptores são específicos para cada agente opsonizador, assim somente o receptor hFc-gama-RIIa reconhece a bactéria opsonizada pela IgG-2. Este receptor apresenta polimorfismo e, dependendo da forma em que ele se apresenta geneticamente, identifica mais ou menos bactérias opsonizadas pela IgG-2. Os indivíduos que são homozigotos (arginina) e os que são heterozigotos (arginina e histidina) manifestam maior susceptibilidade a infecções por bactérias encapsuladas e o mesmo deve acontecer em sítios com periodontite, na medida em que a resposta humoral predominante nestes locais é feita pela IgG-2 (PAGE *et al.*, 1997).

Ainda seguindo o estudo de PAGE *et al.* em 1997, os monócitos e macrófagos são peças-chave na patogênese da periodontite porque eles são ativados pelos lipopolissacarídeos bacterianos e pelas citocinas pro-inflamatórias podendo produzir grande quantidade de FNT-alfa, IL-1 beta, PGE-2 e matriz de metaloproteinase. A resposta celular é geneticamente determinada e única para cada indivíduo. Monócitos sanguíneos de indivíduos susceptíveis à periodontite severa liberam significativamente mais FNT-alfa, IL-1 beta e PGE-2 do que monócitos de indivíduos resistentes. As citocinas pro-inflamatórias FNT-alfa, IL-1 beta e prostaglandinas são extremamente importantes na patogênese da doença periodontal. Os níveis dessas moléculas e de metaloproteinases são altos em sítios de destruição tecidual ativos, e baixos em sítios saudáveis ou tratados com sucesso. O gene do FNT-alfa foi mapeado no cromossomo 6 e existe polimorfismo que resulta num aumento na produção deste fator. Portanto, os autores ressaltaram uma grande probabilidade de existir ligação deste polimorfismo com uma maior susceptibilidade à

doença periodontal. Da mesma forma, o gene da IL-1 localizado no cromossomo 2q13 é polimorfo. Indivíduos com um genótipo específico produzem cerca de quatro vezes mais IL-1 beta que indivíduos com genótipo negativo. Ainda existe o cromossomo 9q32,33 que contém o gene para a cicloxigenase 1. Esta é a enzima responsável pela produção de PGE-2, portanto a ligação deste gene com o aumento da susceptibilidade à periodontite está relacionada com o aumento da produção de PGE-2.

Ainda no mesmo trabalho, os autores relataram que, dentre as doenças geneticamente transmissíveis, devem ser ressaltadas a neutropenia, trissomia do 21 e Papillon-Lefevre que conferem anomalias no número e função dos neutrófilos e aumentando, portanto, a susceptibilidade à periodontite.

De acordo com as idéias de HART & KORNMAN (1997), nos grupos de pacientes de alto risco, os fatores do hospedeiro parecem exercer uma importante influência na susceptibilidade à periodontite, e este risco está parcialmente ligado ao controle genético. As doenças restritamente genéticas podem estar relacionadas a um único gene ou à alteração de número ou da estrutura do cromossomo (como a Síndrome de Down). Em ambos os casos, doença de gene único ou de alteração cromossômica, a doença é clinicamente evidente na infância ou produz algumas manifestações patológicas nesta fase. Já nas doenças que recebem uma influência genética em que outros fatores estão envolvidos, como problemas de coração e osteoporose, somente o fator genético não é suficiente para promover a doença. Dessa forma, os sinais clínicos e sintomas serão evidentes apenas na fase adulta, este é o caso de doenças multifatoriais. Seguindo esta linha de raciocínio, a periodontite agressiva pode estar relacionada a uma herança de gene único, assim como a periodontite crônica pode sofrer uma influência genética, entrando no grupo

das doenças multifatoriais herdadas. Segundo os autores, embora os fatores microbianos sejam necessários para o desenvolvimento da doença periodontal, eles sozinhos não indicam que haverá doença e nem sua severidade. A doença periodontal agressiva está ligada à herança autossômica dominante mapeada no cromossomo 4q.

HART & KORNMAN (1997) ainda afirmaram que vários traços da resposta imune tinham sido associados com a forma clínica em que a periodontite se apresentava e esses fatores são regulados geneticamente. Em geral, um gene será considerado um causador ou agravante da doença periodontal se o processo fisiológico promovido por este gene tenha sido associado com a presença ou severidade da doença. Esses autores relataram que os níveis de IgG-2 no local da infecção, a eficiência dos receptores de superfície das células fagocíticas específicas para as bactérias opsonizadas pela IgG-2 e a liberação dos mediadores da inflamação (prostaglandina E2, interleucina 1, fator de necrose tumoral alfa) são determinados geneticamente e estão diretamente ligados a doença periodontal. Além disso, os neutrófilos podem sofrer influências de alguns defeitos genéticos afetando sua função ou quimiotaxia e predispondo à infecção bacteriana.

Segundo KINANE (1999), a Síndrome de Down pode estar associada à presença de periodontite na dentição decídua e também na permanente. A severidade da doença periodontal na síndrome de Down é maior quando comparada com as observadas em outras anormalidades mentais. A síndrome de Deficiência na Adesão Leucocitária que é uma doença autossômica recessiva rara, na qual, há um defeito no número de receptores de superfície dos neutrófilos, aumenta a susceptibilidade a doenças infecciosas, incluindo a periodontite. Por ser esta doença comumente fatal, os relatos referem-se a crianças com periodontite severa, não

havendo pesquisas em adultos. A Síndrome de Papillon-Lefevre é uma herança autossômica recessiva caracterizada pela presença de lesões de hiperqueratose de pele. Juntamente com essas lesões, os indivíduos apresentam periodontite severa com perda precoce da dentição decídua e permanente. A Síndrome de Chediak-Higashi é, também, uma herança autossômica recessiva que está associada à periodontite severa, pois a quimiotaxia e a função bactericida dos neutrófilos desses pacientes são anormais.

Segundo WILSON (1999), as desordens genéticas Mendelianas levam à manifestação da doença independentemente de fatores externos ainda na infância e são clinicamente óbvias, enquanto que as desordens genéticas “não Mendelianas” ou multifatoriais como o polimorfismo da IL-1, freqüentemente, não se evidenciam enquanto não se associam a outras condições do hospedeiro ou ambientais. No caso de pacientes com genótipo positivo para o polimorfismo da IL-1, essa condição não causa a periodontite, porém isto parece tornar a doença mais severa em resposta ao biofilme bacteriano.

O teste para determinar o polimorfismo da IL-1 é feito através de obtenção de uma amostra de sangue retirada do dedo do paciente, que é colocado em um cartão de papel filtro. O cartão é enviado a um laboratório específico e o resultado retorna ao dentista com a informação se o paciente tem o genótipo positivo ou negativo para IL-1. Os pacientes positivos possuem maior risco para a periodontite.

De acordo com FUGAZZOTTO (1999), o teste de susceptibilidade periodontal (PST) é um teste que identifica o genótipo para interleucina 1. O polimorfismo do gene específico para IL-1 está fortemente ligado com a periodontite severa do adulto. Esta alteração genética está relacionada à produção de IL-1 frente

a uma infecção bacteriana. Monócitos de pacientes positivos para este polimorfismo produzem de duas a quatro vezes mais IL-1 diante uma infecção bacteriana do que pacientes de genótipo negativo. Este autor ressaltou que é sabido que o excesso de IL-1 causa destruição óssea e de inserção. Portanto, pacientes PST- positivos são mais susceptíveis à doença periodontal severa. Suas pesquisas sugeriram, ainda, que pacientes PST- positivos têm 2,7 vezes maior experiência de perda dentária que os PST- negativos e que pacientes com este polimorfismo e fumantes têm 7,7 vezes maior experiência de perda dentária que pacientes não fumantes e PST- negativos. Desta forma, a genética e o cigarro são fatores de risco que juntos se intensificam.

TAKASHIBA *et al.* (1999) estudaram os antígenos de leucócitos humanos (HLA) que são conhecidos como antígenos de adaptação tecidual, os quais têm um importante papel na reação imune. Os HLA são essenciais no reconhecimento de antígenos estranhos ao corpo humano na resposta imune humoral sendo predeterminados geneticamente. Diferentes características em alguns genótipos de HLA estão relacionadas com reações imunes que induzem destruição tecidual em doenças auto-imunes causadas por infecção. Este trabalho sugeriu que pacientes com genótipo HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 têm resposta acelerada de células T diante de alguns periodontopatógenos, como as *P. gingivalis* nas reações hiperimunes, e isso aumenta a susceptibilidade à doença periodontal “precoce” agressiva.

Segundo MCDEVITT *et al.* (2000), a citocina pró-inflamatória IL-1 é uma chave reguladora da resposta do hospedeiro a uma infecção microbiana e o maior modulador do catabolismo da matriz extracelular e da reabsorção óssea. Eles estudaram 90 pacientes, dos quais 44 estavam identificados com presença de periodontite moderada ou severa e 46 saudáveis ou com periodontite leve. Nos

dois grupos eles associaram a história de ex-fumantes à presença de genótipo de IL-1 positivo e à idade. Este estudo demonstrou que esses três fatores estão significativamente associados com a severidade da doença periodontal no adulto, além de confirmar que ambos, genótipo da IL-1 e o fumo, são fatores de risco para doença periodontal.

Segundo KORNMAN, *et al.*, 2000, pacientes com o genótipo IL-1 positivo mostram um aumento na produção de IL-1 pelas células brancas do sangue quando estimuladas por produtos bacterianos, aumento do nível de IL-1 no fluido gengival crevicular e aumento do sangramento à sondagem durante o período de manutenção periodontal. Além disso, apresentam aumento na contagem bacteriana e mais patógenos estão associados com a doença periodontal ativa. Acrescentaram, ainda, que bactérias específicas causam a periodontite por meio da ativação da resposta imuno-inflamatória dos tecidos e que certos fatores de risco afetam significativamente o processo da doença alterando esta resposta imuno-inflamatória e aumentando a susceptibilidade a periodontites mais severas. Eles citaram alguns desses fatores: cigarro, diabetes, genótipo da IL-1 e talvez outros.

GREENSTEIN & LAMSTER em 2000 constataram como determinantes genéticos para as periodontopatias alguns fatores como doenças mendelianas hereditárias, polimorfismos genéticos associados à diminuição na resposta do hospedeiro, herança autossômica dominante relacionada com periodontite agressiva, redução da capacidade de produzir IgG determinada geneticamente, polimorfismo genético positivo para IL que induz um aumento na produção de interleucinas. Segundo eles, parece existir uma complexa interação entre os múltiplos genes e fatores do ambiente com a indução da doença periodontal e modificação de sua expressão.

Segundo MEYLE & GONZÁLES em 2001, a maioria das periodontites agressivas estão relacionadas com doenças sistêmicas que comprometem a resposta do hospedeiro à infecção bacteriana. Muitas dessas doenças são genéticas como a Síndrome de Chédiak-Higashi, na qual ocorre deficiência na quimiotaxia dos neutrófilos, hiperatividade em sua capacidade fagocítica, e na morte e degranulação bacteriana. Como comprometimento bucal nesses pacientes foi encontrada gengivite severa, ulcerações na mucosa jugal, palato duro e língua, além da destruição periodontal severa, muitas vezes apresentando esfoliação precoce dos decíduos. Outra doença genética é a Síndrome de Papillon-Lefèvre que é caracterizada por hiperqueratose palmoplantar com perda prematura de ambas as dentições, decídua e permanente. Terapia local nos dentes afetados peridontalmente em pacientes com esta síndrome geralmente tem insucesso, e acredita-se que a perda dental é uma seqüela inevitável. A Síndrome de Down é uma doença causada pela anomalia autossômica do cromossomo 21 e encontra-se uma alta prevalência de doença inflamatória periodontal crônica nessas crianças. O desenvolvimento da doença periodontal aparece mais severo na região dos dentes anteriores inferiores. Os autores ressaltaram que, obviamente, a higiene desses pacientes é pobre, porém não é compatível com a severidade da doença. Esta susceptibilidade à doença periodontal desses pacientes está relacionada a alterações leucocitárias, principalmente na imaturidade que as células T apresentam, juntamente com alterações da biossíntese do colágeno e da morfologia dos capilares.

Segundo HODGE & MICHALOWICZ (2001), alguns aspectos da resposta inflamatória e imune do hospedeiro, como anomalias epiteliais e do tecido conjuntivo, defeitos nos fibroblastos, deficiência na fosfatase alcalina, defeitos nos leucócitos, variações na produção de citocinas, alterações nas funções dos

neutrófilos e nos níveis de IgG, são definidos geneticamente. Suspeita-se que esses aspectos podem alterar o desenvolvimento da doença periodontal.

O estudo de PAPAPANOU *et al.* (2001), em 132 pacientes periodontais e 73 pacientes controle, mostrou a relação entre o genótipo positivo para IL-1 e a maior severidade na perda de inserção nos pacientes doentes além do menor nível de IgG liberada na resposta imune contra as bactérias periodontais. Entretanto, não foi observada nenhuma relação entre o genótipo positivo e o tipo de microbiota subgingival dos pacientes doentes.

HODGE *et al.* (2001) relacionaram o genótipo para IL-1 em europeus caucasianos com periodontite agressiva e observaram que não há associação entre este tipo de periodontite e o polimorfismo da IL-1.

BOCH *et al.* (2001) ressaltaram que a IL-1 é uma das citocinas mais produzidas em sítios de inflamação e está envolvida no início e na progressão da destruição do tecido conjuntivo. Os monócitos são as células de maior responsabilidade na produção da IL-1, embora outras células contribuam quando na presença de infecção, pois os lipopolissacarídeos bacterianos estimulam o aumento na produção desta citocina. A IL-1 beta leva vários tipos de células a produzirem catabólitos do tecido conjuntivo e mediadores de reabsorção óssea, incluindo IL-1, IL-6, FNT alfa, PGE-2, e matriz de metaloproteinase. Esses fatores contribuem com a degradação do tecido conjuntivo e com o recrutamento e ativação dos osteoclastos. Os autores, ainda, chamaram a atenção para a influência da IL-1 na renovação óssea, em especial, em processos de doenças como a periodontite.

Segundo KINANE & MARSHALL em 2001, as desordens genéticas que resultam em modificações nas respostas imune ou inflamatória ou na estrutura periodontal podem resultar em uma ampla destruição periodontal na pessoa afetada.

MICHEL *et al.* (2001) relataram que a periodontite agressiva é um termo generalizado relativo a um grupo de doenças periodontais severas, as quais apresentam seu início próximo a puberdade. Este grupo de desordens é caracterizado por uma rápida destruição dos tecidos de suporte dental. Apesar de ter a etiologia bacteriana, parece que há fatores genéticos e ambientais que contribuem para este fenótipo, como é o caso do polimorfismo da IL-4 que eles citaram em sua pesquisa.

Segundo CARAANDIJK *et al.*, em 2002, o polimorfismo genético no gene do FNT-alfa não foi identificado como fator de susceptibilidade ou de severidade para periodontite.

CAFFESSE *et al.* (2002) associaram o polimorfismo do gene da interleucina-1 com cirurgia mucogengival em pacientes saudáveis e concluíram que o paciente pode continuar saudável através da manutenção preventiva apropriada, independente do genótipo presente. A resposta à cirurgia de recobrimento de recessão gengival foi similar nos dois grupos, independentemente do genótipo. Entretanto, a cobertura total da recessão foi atingida com mais frequência nos indivíduos com genótipo negativo.

2. 4 Estresse

Segundo PAGE *et al.* (1997), existe uma associação entre estresse e gengivite úlcero-necrosante aguda. Os pacientes estressados e com este tipo de gengivite manifestam depressão na quimiotaxia e fagocitose dos neutrófilos, assim como redução na proliferação linfocitária em resposta a um estímulo mitótico não específico. Depressão na resposta imune, resultando do estresse, tem sido postulado como um dos vários fatores envolvidos na doença periodontal destrutiva. O aumento da concentração de corticosteróides inibe várias células inflamatórias, incluindo macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos. Estas células são mediadas pela supressão das citocinas como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, FNT-alfa, interferon gama; pela inibição do metabolismo do ácido aracdônico e pela produção de prostaglandinas e leucotrienes.

Segundo SALVI *et al.*, em 1997, a primeira ligação encontrada do estresse com alguma condição periodontal foi a gengivite úlcero-necrosante aguda (GUNA). Se a resistência de um paciente estiver baixa pela inabilidade de lidar com eventos estressantes, então poderá ocorrer uma manifestação de inflamação aumentada da doença periodontal. Além da hipótese da baixa resistência poder estar relacionada com a GUNA, existem outras propostas como negligência na higiene oral, mudanças na dieta, aumento no hábito de fumar, bruxismo, alterações na circulação gengival, mudanças na saliva e alterações hormonais, através das quais os fatores psico-sociais poderiam influenciar a inflamação periodontal. Os autores concluíram que o estresse pode ser considerado como um fator de risco em potencial para a periodontite.

De acordo com COHEN & ROSE (1998), o estresse crônico, depressão, problemas financeiros, isolamento social e outros fatores psico-sociais podem representar um fator de risco para a periodontite. A teoria é que o estresse deprime a resposta imunológica aos patógenos periodontais, determinando um aumento de gravidade na doença periodontal.

KINANE (1999) relatou que a incidência de GUNA aumenta durante os períodos de estresse psicológico ou emocional. Reconhece-se que o estresse aumenta o nível circulatório de corticosteróides que pode ter efeitos sobre o periodonto. O corticosteróide é, facilmente, medido na urina e, em pacientes com GUNA, os níveis são aumentados. Os níveis de citocina pró-inflamatória, também, são elevados com o estresse. O estresse promove mudanças de comportamento, como má higiene bucal, que afetam a condição periodontal.

Segundo WILSON (1999), há uma possível redução de anticorpos contra bactérias em pacientes estressados com envolvimento periodontal. O possível mecanismo de ação deste evento pode ser a influência indireta do sistema neuro-endócrino em interação com o sistema imuno-inflamatório.

Para GREENSTEIN & LAMSTER (2000), há uma forte evidência de que o desenvolvimento da GUNA esteja, em parte, relacionado com o estresse. Um possível mecanismo de atuação do estresse na doença periodontal pode ser através dos corticosteróides exercendo um efeito inibitório sobre as células inflamatórias. Eles consideraram o estresse um fator de risco em potencial.

ELTER *et al.* (2002), em estudo realizado em humanos, concluíram que a depressão clinicamente diagnosticada pela história do paciente pode ter efeito negativo na evolução do tratamento periodontal.

GASPERSIC *et al.* (2002) verificaram, em ratos, que o estresse sozinho não resulta em doença periodontal, mas pode modular o processo pato-fisiológico da inflamação periodontal pré-existente, resultando em aceleração na degradação dos tecidos periodontais.

2.5 Osteoporose e Menopausa

GENCO (1996) sugeriu que a osteoporose e o fumo são fatores importantes na promoção de perda dental. Observou, também, uma associação direta entre osteopenia do esqueleto e mandibular e a doença periodontal destrutiva em mulheres pós-menopausa.

Segundo SALVI *et al.* (1997), é importante diferenciar osteopenia, que é definida como uma diminuição no osso mineralizado normal, da osteoporose pós-menopausa, que é causada pela falta de produção de estrógeno e caracterizada por fraturas espinhais em mulheres de 50 a 70 anos, e a osteoporose propriamente dita que afeta pessoas mais velhas e resulta em fraturas do fêmur. Existe a hipótese de que anormalidades metabólicas sistêmicas que ocorrem na osteopenia podem acarretar um aumento local na reabsorção óssea causada pela infecção periodontal. Os autores entenderam ser mais apropriado considerar a osteoporose como um fator de risco em potencial para periodontite.

De acordo com COHEN & ROSE (1998), a perda de osso oral associada com osteoporose pode ser importante na criação de um hospedeiro susceptível à doença periodontal. Entre as mulheres há uma forte correlação entre a massa óssea dental e a massa óssea total e o número restante de dentes. Da mesma forma, a perda de dente causada pela doença periodontal pode ser um fator de risco para a osteoporose. A função de mastigação insuficiente pode influenciar a digestão de

alimento, sendo assim necessária a ingestão de alimentos ricos em cálcio para manter os dentes e ossos saudáveis.

Esses autores ainda ressaltam a relação da menopausa com a perda dental. A diminuição dos níveis de estrógeno está ligada a um risco maior de perda dental. As mulheres que fazem a reposição hormonal também mostraram ter um nível mais baixo de placas, de sangramento gengival e de agentes patogênicos periodontais do que aquelas na fase pós-menopausa que não usam o estrógeno, apesar de que a influência dos hábitos de cuidado dentário também deva ser levada em conta.

KINANE (1999) sugere que a menopausa pode causar redução na densidade do osso alveolar e que a altura da crista alveolar e a perda dental estão relacionadas com a situação de pós-menopausa.

Segundo GREENSTEIN & LAMSTER (2000), a atuação da deficiência de estrógeno como fator de risco para periodontite ainda não é conclusiva. Entretanto, mulheres com osteoporose manifestam efeitos adversos na massa óssea mandibular e na altura da crista óssea, além de apresentarem maior perda de inserção que mulheres normais. Além do mais, mulheres com deficiência estrogênica têm mais sangramento à sondagem e menor densidade óssea alveolar que as mulheres com estrógeno suficiente. Assim, a terapia de reposição hormonal resulta em melhor retenção dental e está associada com redução na perda de inserção. Uma redução no nível de estrógeno resulta em menor deposição óssea e aumento na reabsorção óssea osteoclástica.

KINANE & MARSHALL (2001) relataram a possível relação da menopausa com a redução na densidade óssea alveolar, mas é preciso novos estudo que realmente elucidem a relação entre periodontite crônica e osteoporose.

EGYETEM (2002) constatou que o total de cálcio do corpo e a densidade óssea estão, fortemente, associados com a densidade óssea mandibular e há, também, uma grande relação entre o edentulismo e a osteopenia sistêmica. O autor coloca as duas doenças, tanto a periodontite como a osteoporose, como sendo doenças crônicas multifatoriais influenciadas por fatores genéticos e de comportamentos de risco. Ressalta ainda que a terapia de reposição hormonal protege a mulher em fase de pós-menopausa contra a osteoporose e a doença periodontal e considera, além disso, o cigarro como um fator de risco para ambas as doenças. Sugere, pois, o autor que existe associação entre a doença periodontal e a osteoporose.

FRIEDLANDER (2002) ressalta algumas situações negativas encontradas no exame bucal de uma mulher em fase pós-menopausa como: pouca saliva, aumento de cárie dental, alteração de gosto, gengivite atrófica, periodontite e maxilares osteoporóticos que podem não ser compatíveis com o planejamento de próteses ou implantes dentais.

2.6 Medicamentos

Segundo SALVI *et al.* (1997), embora algumas medicações afetem o periodonto, na maioria das vezes envolvendo hiperplasia gengival e xerostomia, existem poucos relatos associando medicações como um fator de risco a periodontite.

Já COHEN & ROSE (1998) relataram que algumas drogas, particularmente as que se apresentam em forma líquida ou que devem ser mastigadas e que contêm açúcar, alteram o pH e a composição da placa, tornando mais fácil sua aderência sobre as superfícies do dente. Além disso, existem alguns medicamentos que diminuem, significativamente, o fluxo de saliva. Entre eles estão os anti-hipertensivos, os analgésicos narcóticos, alguns tranqüilizantes e sedativos, anti-histamínicos e anti-metabólicos. Como resultado desta xerostomia, os pacientes tendem a acumular mais placa.

Algumas drogas podem contribuir como fator etiológico da doença periodontal. Drogas como anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais de cálcio e ciclosporinas podem estar associadas com o aumento gengival. Os anticoncepcionais podem estar relacionados com alterações nos tecidos gengivais (ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA, 2000).

KINANE & MARSHALL (2001) observaram que a maioria dos medicamentos promove hiperplasia gengival mediante a presença de biofilme e este fato aparece como um risco para intensificar a periodontite, não se sabendo, porém, se é risco de susceptibilidade para causar a doença. Esses medicamentos são os bloqueadores de canais de íons da membrana celular, drogas anticonvulsivantes (dilantina, fenitoína), anti-hipertensivos antagonistas do cálcio (nifedipina) e ciclosporina. Segundo sua pesquisa, as taxas hormonais também influenciam na resposta inflamatória à placa, porém alterando somente tecidos moles, ou seja, aumentando apenas a gengivite. Esta alteração hormonal pode ser causada por gestação, puberdade ou mesmo pelo uso dos anticoncepcionais. Já as drogas esteróides não influenciam na doença periodontal.

3 Discussão

A literatura pregressa fornece dados importantes a serem considerados em relação aos fatores de risco à doença periodontal.

A diabetes mellitus, quando mal compensada, interfere como agravante na evolução da doença periodontal, e esta, por sua vez, quando tratada, facilita o controle glicêmico do paciente diabético. Portanto, a diabetes influencia na doença periodontal e vice e versa.

Assim, existem evidências mostrando que o tratamento periodontal melhora o controle metabólico em diabéticos, diminuindo o nível de hemoglobina glicosada e a necessidade de insulina (GREENSEIN & LAMSTER, 2000; STEWART *et al.*, 2001 e KINANE & MARSHALL, 2001).

A influência inversa também é vista na literatura de forma que, indivíduos com diabetes mellitus apresentam um maior risco de doença periodontal sendo que, se o nível de controle metabólico da glicemia for deficiente, há um aumento na severidade da doença periodontal (SALVI *et al.*, 1997; KINANE, 1999; CULTER *et al.*, 1999; ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA, 2000; PATINO-MARIN *et al.*, 2002).

A duração da diabetes mellitus pode estar associada a uma maior severidade da doença periodontal. (SALVI *et al.*, 1997; ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA, 2000), em contrapartida, KINANE (1999) colocou a duração da diabetes como um fator sem importância.

Então, é provável que a diabetes mellitus compensada, iniciada há muito tempo ou recentemente, não interfere na doença periodontal.

Quando associados dois fatores de risco, é esperada uma influência de maior intensidade, como foi constatado por ORBAK *et al.* (2002) em relação à diabetes mellitus e o cigarro. Foi observado, que diabéticos fumantes possuem um risco ainda maior à doença periodontal, apresentando-se esta com maior severidade.

O fumo é visto como um dos fatores de risco mais fortemente associado com a periodontite, exercendo tanto efeitos locais quanto sistêmicos.

Existem evidências de que os fumantes possuem uma microbiota periodontal diferente e um aumento na infecção subgengival com bactérias anaeróbias (GENCO, 1996; SALVI *et al.*, 1997; PAGE *et al.*, 1997; JOHNSON & SLACH, 2001).

As áreas mais comprometidas pelo efeito local do cigarro são as superfícies palatinas da maxila, apresentando perdas de inserção mais severas (PAGE *et al.*, 1997; JOHNSON & SLACH, 2001; HAFFAJEE & SOCRANSKY, 2001).

O fumo resulta em mudanças vasculares, inflamatórias, celulares (alteração da função dos neutrófilos), imunes (redução na concentração de IgG 2 no soro) e na cicatrização tecidual (PAGE *et al.*, 1997; SALVI *et al.*, 1997; PALMER *et al.*, 1999; JOHNSON & SLACH, 2001).

Em contrapartida, SALVI *et al.* (1997) ressaltaram que em fumantes com periodontite agressiva localizada não há redução de IgG-2, não ocorrendo o aumento da severidade da periodontite nesses pacientes.

Muitos trabalhos associaram o cigarro com a alteração no metabolismo ósseo. Alguns autores relataram que fumantes apresentam maior perda de altura

óssea que não fumantes (JOHNSON & SLACH, 2001 e HAFFAJEE & SOCRANSKY, 2001). O fumo juntamente com outras condições sistêmicas, como é o caso de mulheres na pós-menopausa, afeta a altura e a densidade óssea (JOHNSON & SLACH, 2001). Além disso, o cigarro compete com o efeito protetor do estrógeno promovendo maior reabsorção óssea (GREGORY, 1998).

Os pacientes que deixaram completamente o hábito têm diminuído o risco de futuras doenças periodontais em comparação aos que não pararam. Um histórico de hábito afeta a evolução de uma futura doença periodontal, devido à perda óssea que já foi promovida anteriormente pelo fumo, perda essa irreversível. (WILSON, 1999 e MCDEVITT *et al.*, 2000)

TOMAR & ASMA (2000) dizem que ex-fumantes que largaram o vício há mais de onze anos passaram a ter uma relação de risco com a periodontite idêntica aos que nunca fumaram.

São muitos os fatores genéticos que podem predispor o indivíduo à doença periodontal e constata-los se torna uma meta importante para viabilizar o trabalho através da prevenção.

A influência genética na doença periodontal ocorre de várias formas, pois os níveis de IgG-2 no local da infecção e a liberação dos mediadores da inflamação (PGE-2, IL-1, FNT-alfa) são determinados geneticamente e estão diretamente ligados à periodontite. Além disso, existem as doenças autossômicas que também estão ligadas a manifestações periodontais como é o caso das síndromes de deficiência de adesão leucocitária, de Down, de Papillon-Lefevre e de Chediak-Higashi (PAGE *et al.*, 1997; HART & KORNMAN, 1997; KINANE, 1999). Em contrapartida, no tocante aos mediadores da inflamação, alguns autores não

concordam que o FNT-alfa seja um fator de susceptibilidade à doença periodontal (CARAANDIJK *et al.*, 2002).

MEYLE & GONZÁLES (2001) estão de acordo com a influência das doenças autossômicas, como é o caso das Síndromes de Down, de Chédiak-Higashi e de Papillon-Lefevre, na doença periodontal.

Existem relatos que afirmaram que tanto o polimorfismo do gene IL-1 quanto o hábito de fumar são fatores de risco para a doença periodontal (FUGAZZOTTO, 1999; MCDEVITT *et al.*, 2000). Além disso, FUGAZZOTTO (1999) e MEISEL *et al.* (2002) concluíram que os dois fatores no mesmo indivíduo intensificam o risco.

O teste para identificar a presença do polimorfismo da IL-1 pode auxiliar na prevenção ou no tratamento da doença periodontal, porém como FUGAZZOTTO (1999) deixa claro o PST não é um teste de diagnóstico para doença periodontal e sim um teste de susceptibilidade. A informação obtida com o teste deve ser incorporada ao tratamento periodontal para direcionar a conduta de higiene bucal, do tratamento da doença e da previsibilidade da terapia.

O estresse promove alterações sistêmicas que influenciam as respostas imunes do hospedeiro como foi visto por COHEN & ROSE (1998) e WILSON (1999). É provável que altere a evolução da doença periodontal, não devendo ser desconsiderado que um indivíduo estressado pode não estar dando atenção a si mesmo, deixando de fazer a higiene bucal corretamente.

Uma alteração periodontal comprovadamente influenciada pelo estresse é a gengivite ulcerativa necrosante aguda (PAGE *et al*, 1997; SALVI *et al*, 1997; KINANE, 1999; GREENSTEIN & LAMSTER, 2000).

KINANE (1999) e GREENSTEIN & LAMSTER (2000) citaram o aumento do nível circulatório de corticosteróide como um possível mecanismo de ação do estresse na doença periodontal, pois este aumento promove a depressão do sistema imune do hospedeiro.

As condições de pós-menopausa nas mulheres, a osteopenia sistêmica e a osteoporose parecem exercer influência sobre a densidade óssea alveolar e a perda dental, o que está diretamente ligado à doença periodontal. Assim, existem relatos associando a osteopenia com o aumento da reabsorção óssea alveolar na infecção periodontal e com a perda dental (GENCO, 1996; SALVI *et al.*, 1997, COHEN & ROSE, 1998; EGYETEM, 2002).

Também a diminuição do nível de estrógeno, no período de pós-menopausa da mulher, está ligada a um maior risco de perda dental (COHEN & ROSE, 1998; KINANE, 1999; GREENSTEIN & LAMSTER, 2000), portanto a terapia de reposição hormonal foi mencionada como uma forma de proteção para a mulher contra a periodontite, melhorando a retenção dental e diminuindo a perda de inserção (GREENSTEIN & LAMSTER, 2000; EGYETEM, 2002).

Alguns medicamentos causam aumento gengival mediante a presença de placa bacteriana, podendo ser um fator que intensificaria a periodontite, mas não um risco de susceptibilidade à doença periodontal (SALVI *et al.*, 1997; KINANE & MARSHALL, 2001). Já outro estudo relatou que essas drogas contribuem como fator

etiológico da doença periodontal (ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA, 2000).

Como demonstrado, todas as condições sistêmicas estudadas (diabetes mellitus, fumo, genética, estresse, osteoporose, menopausa e medicamentos) exercem algum tipo de interferência nas respostas fisiológicas do hospedeiro podendo, assim, influenciar, mesmo que indiretamente, a etiologia, o desenvolvimento e a agressividade de uma doença periodontal. Por essa razão, é de suma importância que o clínico esteja atento na anamnese e no histórico médico do paciente a eventual ocorrência de uma dessas condições. Importante ainda que o clínico esteja sempre atualizado na literatura a respeito de todos esses fatores que podem influenciar a doença periodontal.

4 Conclusão

Diante dos resultados obtidos em estudos que avaliaram a influência de condições sistêmicas na doença periodontal, podemos concluir que:

- 1- Existe comprovação científica de que a diabetes mellitus, o fumo e a genética são fatores de risco para a doença periodontal.
- 2- A diabetes mellitus influencia tanto na susceptibilidade quanto na severidade da doença periodontal, além disso, o tratamento periodontal pode melhorar o controle glicêmico da diabetes.
- 3- O fumo influencia tanto sistemicamente, alterando as respostas de defesa do hospedeiro, como localmente, propiciando um ambiente favorável aos patógenos anaeróbicos gram-negativos e mascarando os sinais clínicos da inflamação gengival.
- 4- A genética influencia diretamente na causa da doença periodontal quando se trata de alterações autossômicas (Síndrome de Chédiak-Higashi, Síndrome de Down e Síndrome de Papillon-Lefèvre), enquanto outros tipos de alterações genéticas atuam como predisponentes ao surgimento e severidade de doenças periodontais (polimorfismo da IL-1 e de outros determinantes genéticos).
- 5- Existem outros fatores que possivelmente apresentam influência sobre a doença periodontal, entretanto a literatura ainda não é unânime na comprovação dos seus efeitos na etiologia, severidade e progressão da doença periodontal. São eles: estresse, osteoporose, menopausa e uso de medicamentos.

Referências Bibliográficas*

- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. **J Periodontol**, Chicago, v. 71, n. 5 (suppl.), p. 876-879, May. 2000.
- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Diabetes and periodontal diseases. **J Periodontol**, Chicago, v. 67, p. 166-176, Feb. 1996.
- BOCH, J. A.; WARA-ASWAPATI, N.; AWON, P. E. Interleukin 1 signal transduction – current concepts and relevance to periodontitis. **J Dent Res**, Washington, v. 80, n. 2, p. 400-407, Feb. 2001.
- CAFFESSE, R. G. *et al.* Effect of interleukin-1 gene polymorphism in a periodontally healthy hispanic population treated with mucogengival surgery. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 29, n. 2, p. 177-81, Feb. 2002.
- COHEN, D.W.; ROSE, L. F. The periodontal – medical risk relationship. *In: Compend of Contin Educ Dent*, Jamesburg, v.19; p. 11-24, Fall 1998.
- CUTLER, C. W. *et al.* Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hiperlipdemia. **J Periodontol**, Chicago, v. 70, n. 11, p. 1313-1321, Nov. 1999.
- CRAANDIJK, J. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 29, n. 1, p. 28-34, Jan. 2002.
- EGYLTERN, S. Osteoporosis: a risk factor for periodontal disease (literature review). **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 29, n. 4, p. 326-35, Apr. 2002.
- ELTER, J. R. *et al.* Relationship of clinical depression to periodontal treatment outcome. **J Periodontol**, Chicago, v. 73, n. 4, p. 441-9, Apr. 2002.
- FRIEDLANDER, A. H. The physiology, medical management and oral implications of menopause. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 133, n. 1, p. 73-81, Jan. 2002.
- FUGAZZATTO, P. A. PST: the role of genetic testing for periodontal susceptibility in clinical practice. **J Mass Dent Soc**, Boston, v. 48, n. 1, p. 24-28, 1999.
- GASPERSIC, R.; STIBLAR-MARTINCIC, D.; SKALERIC, U. Influence of restraint stress on ligature-induced periodontitis in rats. **Eur J Oral Sci**, Copenhagen, v. 110, n. 2, p. 125-9, Apr. 2002.
- GENCO, R. J. Current view of risk factors for periodontal diseases. **J Periodontol**, Chicago, suppl., p. 1041-49, Oct. 1996.
- GREENSTEIN, G.; LAMSTER, I. Changing periodontal paradigms: therapeutic implications. **Int J Periodontics Restorative Dent**, Carol Stream, v. 20, n. 4, 2000.

* Baseada na NBR 6023, de 2000, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 28, n. 4, p. 283-295, Apr. 2001.

HART, T. C.; KORNMAN, K. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, p. 202-215, 1997.

HODGE, P.; MICHALOWICZ, B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 26, p. 113-134, 2001.

JONSON, G. K.; SLACH, N. A. Impact of tobacco use on periodontal status. **J Dent Educ**, Washington, v. 65, n. 4, p. 313-321, Apr. 2001.

KERDVONGBUNDIT, V.; WIKESJO, U. M. E. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. **J Periodontol**, Chicago, v. 71, n. 3, p. 433-437, Mar. 2000.

KHAIRA, N. *et al.* Production of volatile compounds in diseased periodontal pockets is significantly increased in smokers. **Oral Dis**, Copenhagen, v. 6, n. 6, p. 371-375, Nov. 2000.

KINANE, D. F. Periodontitis modified by systemic factors. **Ann Periodontol**, Chicago, v. 4, n. 1, Dec. 1999.

KINANE, D. F.; MARSHALL, G. J. Periodontal manifestations of systemic disease. **Aust Dent. J**, Saint Leonards, v. 46, n. 1, p. 2-12, 2001.

KORNMAN, K. S.; KNOBELMAN, C.; WANG, H. Is periodontitis genetic. The answer may be yes. **J Massachusetts Dent Soc**, Boston, v. 49, n. 3, p. 26-30, 2000.

KRUTIS, B. *et al.* IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insuline dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. **J Oral Sci**, Tokyo, v. 41, n. 4, p. 163-167, 1999.

LÖE, H. *et al.* Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years of age. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 13, p. 431-440, 1986.

LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. **J Periodontol**, Chicago, v. 36, p. 177-187, 1965.

MC DEVITT, M. J. *et al.* Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. **J Periodontol**, Chicago, v. 71, n. 2, p. 156-163, Feb. 2000.

MEISEL, P. *et al.* Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1 α , IL-1 β , and IL-1RN) in patients with periodontal disease. **J Periodontol**, Chicago, v. 73, n. 1, p. 27-32, Jan. 2002.

MEYLE, J.; GONZÁLES, J. R. Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 26, p. 92-112, 2001.

MICHEL, J. *et al.* Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 28, p. 483-488, May 2001.

MULLER, H. P.; STADERMANN, S.; HEINECKE, A. Gingival recession in smokers and non-smokers with minimal periodontal disease. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 29, n. 2, p. 139-36, Feb. 2002.

MULLER, H. P.; STADERMANN, S.; HEINECKE, A. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 29, n. 4, p. 287-94, Apr. 2002.

ORBAK, R. *et al.* The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. **J Int Med Res**, Northapton, v. 30, n. 2, p. 116-25, Mar-Apr. 2002.

PAGE, R. C. *et al.* Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, p. 216-248, 1997.

PALMER, R. M. *et al.* Potential mechanisms of susceptibility to periodontitis in tobacco smokers. **J Periodontal Res**, Copenhagen, v. 34, p. 363-369, 1999.

PAPAPANOU, P. N. *et al.* Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 28, p. 389-396, 2001.

PATINO-MARIN, N. *et al.* Effect of metabolic control in type I diabetes patients and its association with periodontal disease. **Rev Invest Clin**, Mexico City, v. 54, n. 3, p. 218-25, May-Jun. 2002.

PAULETO, N. C. *et al.* Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 71, n. 1, p. 58-62, Jan. 2000.

SALVI, G. E. *et al.* Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 14, p. 173-201, 1997.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; DZINK, J. L. Relationship of subgingival microbial complexes to clinical features at the sample sites. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 18, p. 440-444, 1988.

STEWART, J. E. *et al.* The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 28, p. 306-310, 2001.

TAKASHIBA, S. *et al.* HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. **J Periodontal Res**, Copenhagen, v. 34, p. 374-378, Oct. 1999.

TOMAR, S. L., ASMA, S. Smoking attributable periodontitis in the united states: findings from NHANES III. **J Periodontol**, Chicago, v. 71, n. 5, p. 743-751, May. 2000.

WILSON, T. G. Not all patients are the same: systemic risk factors for adult periodontitis. **Gen Dent**, Chicago, v. 47, n. 16, p. 580-588, Nov. 1999.