



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA

[The relationship between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado de Medicina Dentária]

Tania Ohayon

Orientador:

Rui Manuel Gomes de Figueiredo Rua

Setembro 2024







# **A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

[The relationship between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado de Medicina Dentária]

Tania Ohayon

Orientador:

Rui Manuel Gomes de Figueiredo Rua

Setembro 2024



## AGRADECIMENTOS

Prezado Professor Rui Rua,

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão pela sua orientação, pelo seu apoio e pela sua paciência. A sua experiência, os seus sábios conselhos e a sua disponibilidade foram elementos decisivos na realização deste trabalho. Você soube guiar-me com rigor e gentileza, o que me permitiu progredir e superar as diversas etapas desta jornada.

A sua confiança nas minhas habilidades incentivou-me a perseverar e dar o meu melhor. Tenho consciência de que o seu papel foi essencial para o sucesso deste projeto e sou-lhe infinitamente grata.

Agradecendo novamente por tudo o que fez por mim, aceite, caro professor, a expressão da minha sincera consideração.

No final do meu curso universitário, gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão a todos os professores e docentes que contribuíram para a minha formação e para o meu desenvolvimento académico e pessoal.

Agradeço a cada um de vocês pelo conhecimento compartilhado, pelo comprometimento e pela dedicação ao ensino. Os seus cursos foram uma fonte de inspiração e os seus conselhos, uma verdadeira bússola ao longo do meu curso. Graças a vocês, não só adquiri conhecimentos valiosos, mas também aprendi a pensar criticamente e ampliar os meus horizontes.

Meus queridos pais, gostaria de enviar-lhes estas poucas palavras para expressar a minha profunda gratidão e o meu imenso apreço pelo apoio incondicional que me deram ao longo de meus estudos.

Obrigada por sempre me incentivarem a perseguir os meus sonhos e me proporcionarem todas as oportunidades que eu precisava para ter sucesso. O vosso amor, paciência e sacrifícios me permitiram superar os desafios que encontrei ao longo do caminho. A vossa confiança nas minhas capacidades tem sido uma fonte de motivação e força para mim e não consigo encontrar as palavras certas para expressar toda a minha gratidão.

Ao meu querido marido, a tua presença ao meu lado tem sido uma fonte inestimável de força e conforto nesta jornada às vezes difícil.

Estavas lá para me encorajar quando eu precisei, para me tranquilizar quando eu duvidasse e para comemorar comigo cada passo que eu dava. Graças a ti pude passar por momentos de stress e cansaço com mais serenidade. O teu amor, a tua paciência e a tua compreensão foram os meus maiores aliados nesta aventura.

Agora que concluí esta etapa, é minha vez de apoiar. Quero que saibas que estarei ao teu lado durante os dois anos de estudo que te restam. Prometo dar-te todo o apoio e incentivo que precisares, como fizeste por mim. Juntos superaremos esses desafios e alcançaremos novos patamares.

## RESUMO

A doença periodontal e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são duas condições médicas distintas que têm conexões significativas com a saúde geral. A doença periodontal é uma inflamação crónica dos tecidos de suporte dos dentes, enquanto a DPOC é um grupo de doenças pulmonares progressivas caracterizadas pela obstrução das vias aéreas. Estudos demonstraram uma correlação entre essas duas condições, sugerindo que a presença de uma pode piorar o curso da outra. O objetivo principal desta tese é investigar uma possível associação entre estas patologias, explorando potenciais mecanismos subjacentes, fatores de risco em comum, e eventuais implicações clínicas.

As bactérias encontradas nas infeções periodontais podem chegar aos pulmões por inalação, piorando os sintomas da DPOC. Além disso, substâncias inflamatórias libertas em resposta à infeção periodontal podem contribuir para a inflamação das vias aéreas na DPOC, exacerbando assim a obstrução pulmonar.

Os pacientes com DPOC também tendem a ter uma higiene oral deficiente, o que pode contribuir para o desenvolvimento da doença periodontal. Por sua vez, a inflamação crónica associada à doença periodontal pode piorar a função pulmonar em pacientes com DPOC. Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com DPOC apresentam risco aumentado de desenvolver doença periodontal e vice-versa. Os fatores como inflamação sistémica, tabagismo e suscetibilidade genética podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento destas patologias.

A gestão de ambas as condições deve, portanto, ser holística, tendo em conta tanto a saúde oral como a saúde pulmonar. Os pacientes com DPOC devem ser incentivados a manter uma boa higiene oral, com visitas regulares ao dentista para deteção e tratamento precoce da doença periodontal. Da mesma forma, os pacientes com doença periodontal devem ser informados sobre os potenciais riscos para a saúde pulmonar e encorajados a adotar comportamentos saudáveis, como parar de fumar e controlar a inflamação.

A relação entre doença periodontal e DPOC é complexa e multifatorial. Uma compreensão completa desta interação pode permitir que os profissionais de saúde implementem estratégias eficazes de prevenção e gestão para melhorar a saúde geral dos pacientes.

**Palavras-chave :** doença periodontal; periodontite; microbiota oral ; doença respiratória ; doença pulmonar obstrutiva crónica.



## ABSTRACT

Periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are two distinct medical conditions that have significant connections to overall health. Periodontal disease is a chronic inflammation of the tooth-supporting tissues, while COPD is a group of progressive lung diseases characterized by airway obstruction. Studies have shown a correlation between these two conditions, suggesting that the presence of one can worsen the course of the other. The main aim of this thesis is to investigate a possible association between these pathologies, exploring potential underlying mechanisms, common risk factors and possible clinical implications.

Bacteria found in periodontal infections can reach the lungs through inhalation, worsening COPD symptoms. Furthermore, inflammatory substances released in response to periodontal infection may contribute to airway inflammation in COPD, thereby exacerbating pulmonary obstruction.

Patients with COPD also tend to have poor oral hygiene, which can contribute to the development of periodontal disease. In turn, chronic inflammation associated with periodontal disease can worsen lung function in patients with COPD.

Epidemiological studies have shown that patients with COPD are at increased risk of developing periodontal disease and vice versa. Factors such as systemic inflammation, smoking and genetic susceptibility can play an important role in the development of these pathologies.

Management of both conditions must therefore be holistic, taking into account both oral and lung health. Patients with COPD should be encouraged to maintain good oral hygiene, with regular visits to the dentist for early detection and treatment of periodontal disease. Likewise, patients with periodontal disease should be informed about the potential risks to lung health and encouraged to adopt healthy behaviors, such as stopping smoking and controlling inflammation.

The relationship between periodontal disease and COPD is complex and multifactorial. A thorough understanding of this interaction can allow healthcare professionals to implement effective prevention and management strategies to improve patients' overall health.

**Keywords:** periodontal disease; periodontitis; oral microbiota; respiratory disease ; chronic obstructive pulmonary disease.



## ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO .....	1
1.	Materiais e métodos .....	2
II.	DESENVOLVIMENTO .....	3
1.	Doença periodontal e DPOC .....	3
A.	Doença periodontal .....	3
i.	Definição .....	3
ii.	Classificação.....	3
iii.	Patogénese .....	6
iv.	Consequências locais e sistémicas.....	6
B.	DPOC .....	7
i.	Definição .....	7
ii.	Patogénese.....	9
iii.	Complicações.....	10
2.	Mecanismos subjacentes que ligam a doença periodontal e a DPOC .....	11
A.	Inflamação compartilhada e resposta imunológica .....	11
i.	Resposta inflamatória na doença periodontal .....	11
ii.	Resposta inflamatória na DPOC.....	13
B.	Estudos que demonstram a correlação entre a doença periodontal e a DPOC.....	16
i.	Análise de dados epidemiológicos.....	16

ii. Fatores de risco comuns.....	22
3. Implicações clínicas e terapêuticas.....	23
A. Gestão integrada das condições .....	23
i. Abordagens de tratamento para a doença periodontal e para a DPOC... 23	
ii. Impacto do tratamento periodontal na DPOC .....	26
iii. Importância do atendimento multidisciplinar.....	28
B. Prevenção e intervenções precoces .....	29
i. Estratégias preventivas para reduzir o risco de desenvolver DPOC em pacientes com doença periodontal .....	29
4. Discussão .....	30
III. CONCLUSÃO .....	33
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AATD</b>	Deficiência de alfa 1- antitripsina
<b>BALA</b>	Agonistas $\beta$ -2 de ação prolongada
<b>CAL</b>	Perda de inserção clínica
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crónica
<b>EADPOC</b>	Exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crónica
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicada
<b>ICS</b>	Corticosteroides inalados
<b>IG</b>	Índice gengival
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IP</b>	Índice de placa
<b>LTB4</b>	Leucotrieno B4
<b>MMPs</b>	Metaloproteinases de matriz
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Fator nuclear kappa-B
<b>NTHi</b>	Haemophilus influenzae não tipável
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PMS</b>	Profundidade máxima de sondagem
<b>PPD</b>	Profundidade de sondagem periodontal
<b>PRR</b>	Receptores de reconhecimento padrão
<b>RANK-L</b>	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa beta
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigénio
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de crescimento transformador-beta
<b>TH 17</b>	Células T auxiliares <sup>17</sup>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>VEF1</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento endotelial vascular



## I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal que compreende gengivite e periodontite é uma infeção oral comum que afeta os tecidos que circundam e sustentam os dentes. A condição geralmente apresenta-se como gengivite, caracterizada por sangramento, inchaço nas gengivas e dor e, se não for tratada, progride para periodontite, que envolve a perda da inserção periodontal e do osso de suporte. É uma das principais causas de perda dentária que pode comprometer a mastigação, a estética, a autoconfiança e a qualidade de vida (Nazir et al., 2020).

A placa dentária é o principal fator etiológico na patogénese da doença periodontal. Os fatores de risco para a doença periodontal incluem genética, idade, género, tabagismo, fatores socioeconómicos e algumas doenças sistémicas (Madiba & Bhayat, 2018). Embora esta doença seja de natureza crónica, os elementos da fase aguda também fazem parte da imunidade inata dos pacientes e confirmam que nesta doença, está presente uma inflamação sistémica (Moghadam et al., 2017).

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença pulmonar inflamatória sistémica crónica caracterizada por restrição incompleta e progressiva do fluxo aéreo, relacionada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a gases ou partículas prejudiciais. Com crises repetidas e exacerbações agudas da doença, a função pulmonar em pacientes com DPOC diminui gradualmente e ocorre falta de ar durante as atividades diárias e até mesmo em repouso. A DPOC é uma das principais causas de morbidade e incapacidade, com prevalência de aproximadamente 10% em pessoas com mais de 40 anos de idade. É considerada a terceira principal causa de morte em todo o mundo, com aproximadamente 90% das mortes relacionadas com a DPOC ocorrendo na Ásia e na África (Xiong et al., 2023).

Existe um interesse crescente na interação entre a doença periodontal e as doenças respiratórias, incluindo a DPOC. Dadas as ligações entre as vias aéreas superiores e inferiores, a má saúde oral pode exercer efeitos deletérios no trato respiratório humano. Por outro lado, a DPOC partilha fatores de risco comuns com a doença periodontal, como o envelhecimento e o tabagismo (Tamiya et al., 2023).

Há semelhanças nos mecanismos de doença, como comportamentos disfuncionais dos neutrófilos, inflamação neutrofílica sustentada e perda de tecido conjuntivo, que sugerem uma fisiopatologia compartilhada (Hobbins et al., 2017).

O objetivo principal deste trabalho é investigar uma possível relação entre a doença periodontal e a DPOC. Definiram-se como objetivos específicos descrever o estado periodontal e a qualidade da higiene de pacientes com DPOC, determinar os fatores de risco para DPOC e procurar uma relação entre o estado pulmonar e o estado periodontal e de que forma o tratamento da doença periodontal pode afetar a gravidade e a progressão da DPOC.

## **1. Materiais e Métodos**

Para a concretização deste trabalho foi efetuada uma revisão bibliográfica através de uma pesquisa eletrônica nas bases de dados PubMed, Google Scholar e SciELO. Como critérios de inclusão foram considerados artigos publicados entre 2004 e 2024, nos idiomas inglês, francês, português. No final, foram selecionados 76 artigos que continham informações relevantes para o desenvolvimento deste trabalho. Na pesquisa foi dada uma maior importância a artigos mais recentes. Foram excluídos, após a leitura do título e do resumo, artigos com abordagens menos pertinentes para o trabalho.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. Doença periodontal e DPOC**

#### **A. Doença periodontal**

##### **i. Definição**

A doença periodontal é uma doença infecciosa crónica associada a um complexo de espécies bacterianas que leva à destruição de estruturas periodontais, incluindo gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento (Zhang et al., 2021).

O estágio inicial da doença periodontal, limitado aos tecidos moles (gengivas), é chamado de “gengivite” e se manifesta clinicamente como gengivas vermelhas/inchadas que sangram após a escovagem dos dentes. Em indivíduos susceptíveis, a desregulação das vias inflamatórias e imunitárias leva à inflamação crónica e à destruição dos tecidos periodontais, resultando numa forma avançada da doença conhecida como “periodontite”. As manifestações clínicas comuns da periodontite incluem (1) gengivas inchadas e vermelhas e abscessos periodontais; (2) ruptura da inserção clínica das gengivas na superfície do dente, resultando em bolsas periodontais e retração gengival; e (3) migração dentária, mobilidade dentária e subsequente perda dentária (Kalhan et al., 2022).

A evidência que apoia a relação entre gengivite e periodontite deriva de estudos longitudinais, onde o desenvolvimento e a progressão da perda de inserção foram associados a níveis basais mais elevados de inflamação gengival. Em contraste, locais com nenhuma ou mínima progressão de perda de inserção ao longo do tempo foram caracterizados pela ausência consistente de inflamação gengival ao longo do tempo. No geral, estas observações sugerem que o controlo eficaz da gengivite a longo prazo pode prevenir a perda progressiva de inserção (Trombelli et al., 2018).

##### **ii. Classificação**

O Sistema de Classificação Global de Workshops para Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares de 2017 foi desenvolvido para refletir os avanços no conhecimento da pesquisa biológica e clínica que surgiram desde a Classificação Internacional de Doenças Periodontais de 1999. Ele define a saúde clínica pela primeira vez e distingue um periodonto intacto e um periodonto reduzido. O termo "periodontite agressiva" foi removido, criando um sistema de classificação e estadiamento para a periodontite que se baseia principalmente na inserção e perda óssea e classifica a doença em quatro estágios com base na gravidade (I, II, III ou IV) e três graus com base na suscetibilidade à doença (A, B ou C) (Dietrich et al., 2019).

Ao considerar a avaliação e o diagnóstico periodontal no contexto do sistema de classificação de 2017, é essencial compreender que o primeiro passo é determinar o tipo de doença periodontal.

Pela primeira vez, o sistema de classificação de 2017 fornece definições claras de saúde periodontal e gengivite para:

- Pacientes com periodonto intacto;
- Pacientes com periodonto reduzido devido a outras causas além da periodontite;
- Pacientes com periodonto reduzido devido à periodontite (Dietrich et al., 2019).

Uma vez diagnosticado um paciente com periodontite, o seu estadiamento deve ser realizado:

Estadio I- perda de inserção clínica interproximal (1-2mm); perda óssea radiográfica (< 15%); profundidade máxima de sondagem  $\leq$  4mm e perda óssea horizontal;

Estadio II- perda de inserção clínica interproximal (3-4mm); perda óssea radiográfica (15-33%); profundidade máxima de sondagem  $\leq$  5mm e perda óssea horizontal;

Estadio III- perda de inserção clínica interproximal ( $\geq$  5mm); perda óssea radiográfica além do terço médio; perda dentária devido à periodontite ( $\leq$  4 dentes perdidos); profundidade máxima de sondagem ( $\geq$  6 mm); perda óssea horizontal; perda óssea vertical ( $\leq$  3 mm); furca (classe II ou III) e defeito moderado da crista óssea;

Estadio IV- perda de inserção clínica interproximal ( $\geq 5$ mm); perda óssea radiográfica além do terço médio; perda dentária devido à periodontite ( $\geq 5$  dentes perdidos); profundidade máxima de sondagem ( $\geq 6$  mm); perda óssea horizontal; perda óssea vertical ( $\leq 3$  mm); furca (classe II ou III); necessidade de reabilitação complexa por: disfunção mastigatória; trauma oclusal secundário (mobilidade dentária  $\geq 2$ ); defeito grave da crista óssea; colapso oclusal; menos de 20 dentes remanescentes (10 pares postos) (Estrabaud & Ballard-Boutault, 2021).

A classificação por graus permitirá indicar os fatores de risco com impacto na periodontite, bem como os riscos de progressão da doença e antecipar as respostas às terapias:

Grau A – Como evidência direta da progressão (nenhuma perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica durante 5 anos); como evidência indireta de progressão (% perda óssea/idade  $< 0,25$  e depósitos de biofilme significativos com baixos níveis de destruição); paciente não fumador e com normoglicemia;

Grau B- Como evidência direta da progressão ( $< 2$ mm de perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica durante 5 anos); como evidência indireta de progressão (% perda óssea/idade entre 0,25 e 1, e destruição proporcional aos depósitos de biofilme); como fatores de risco (consumo  $< 10$  cigarros/dia e nível de HbA1c  $< 7.0\%$ );

Grau C - Como evidência direta da progressão ( $> 2$ mm de perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica durante 5 anos); como evidência indireta de progressão (% perda óssea/idade  $> 1$  e destruição significativa em relação à quantidade de biofilme, sugerindo uma progressão rápida e/ou um início precoce); como fatores de risco (consumo  $\geq 10$  cigarros/dia e nível de HbA1c  $\geq 7.0\%$ ) (Estrabaud & Ballard-Boutault, 2021).

O trabalho de diagnóstico dos doentes com doença periodontal incluirá sempre uma história médica e dentária pormenorizada, um exame oral e exames adicionais (incluindo radiografias) que ajudarão a diferenciar os diferentes tipos de doença periodontal e, mais importante, o reconhecimento da perda óssea alveolar ou perda de inserção devido a outras causas que não a periodontite (Dietrich et al., 2019).

### **iii. Patogénese**

A patogénese da doença periodontal envolve uma interação complexa entre vários fatores. Os fatores que contribuem para isso incluem uma má higiene oral, tabagismo, abuso de drogas, acumulação crónica de placa bacteriana que causa cárie dentária, mecanismo imunológico alterado, velhice, diabetes, etc. A periodontite é principalmente um processo inflamatório mediado por neutrófilos. Por conseguinte, o excesso de reação de neutrófilos nos tecidos periodontais ativa um foco inflamatório no periodonto devido ao excesso de enzimas neutrofílicas, que levam a inchaço, congestão, sangramento e, finalmente, ao afrouxamento do periodonto das arcadas dentárias, causando a perda dentária. Tudo isto se deve a múltiplos efeitos, incluindo a acumulação de bactérias, acumulação de partículas alimentares, controlo higiénico deficiente, fatores genéticos e, por vezes, também a estados imunossupressores. Portanto, fatores intrínsecos, ambientais e genéticos desempenham um papel complexo no processo de desenvolvimento da periodontite (Moghadam et al., 2017).

Agentes patogénicos periodontais, incluindo *Aggregatibacter*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Campylobacter rectus*, estão associados à periodontite em vários estudos microbiológicos e epidemiológicos (Carrouel et al., 2016).

### **iv. Consequências locais e sistémicas**

As consequências locais da doença periodontal em um paciente incluem:

- Sangramento gengival
- Recessão gengival
- Espaços interdentais
- Deslocamento

- Mobilidade
- Formação de abscessos e fístulas
- Perda óssea

e, em última análise, perda dentária, o que causa comprometimento das funções estéticas e mastigatórias e leva ao edentulismo. A halitose também está associada à periodontite. A maioria dessas consequências resulta em desvantagens sociais e deficiências estéticas e funcionais, que prejudicam, por exemplo, a mastigação (Borges et al., 2013).

A doença periodontal pode ter consequências sistémicas, afetando outras partes do corpo fora da cavidade oral, como resultado da inflamação crónica e da libertação de substâncias inflamatórias no sistema circulatório. Entre estas consequências, incluem-se:

- Doenças cardiovasculares
- Diabetes
- Problemas respiratórios
- Problemas de gravidez com parto prematuro
- Doenças inflamatórias e autoimunes (Arigbede et al., 2012; Mawardi et al., 2015).

## **B. DPOC**

### **i. Definição**

De acordo com o relatório publicado em 2023 pela Iniciativa Global para a DPOC, esta é definida como uma doença pulmonar heterogénea caracterizada por sintomas respiratórios crónicos (dispneia, tosse, expetoração e/ou exacerbações) devidos a anomalias das vias respiratórias (bronquite, bronquiolite) e/ou dos alvéolos (enfisema) que causam uma obstrução persistente e frequentemente progressiva do fluxo aéreo (Agustí et al., 2023).

Existem dois fenótipos principais: a bronquite crónica e o enfisema (Kahnert et al., 2023).

A bronquite crónica tem sido tradicionalmente definida por "tosse e produção de expetoração durante pelo menos 3 meses por ano, durante 2 anos consecutivos" (na

ausência de outra causa que possa explicar esta situação, uma advertência que é frequentemente esquecida). A bronquite crónica está associada a um declínio acelerado da função pulmonar, exacerbações e mortalidade em doentes com DPOC (Agusti et al., 2023).

O enfisema pulmonar é definido como uma dilatação patológica e permanente das vias aéreas distais (bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e sacos alveolares) devido à destruição das paredes das vias aéreas sem alterações fibróticas. O enfisema destrói as unidades ventilatórias essenciais e interrompe as trocas gasosas, levando a hipoxia e hipercapnia extremas (Devasahayam et al., 2023).

Os pacientes são diagnosticados com DPOC após uma avaliação multifatorial que inclui espirometria, apresentação clínica, sintomatologia e fatores de risco (Guarascio et al., 2013).

A espirometria é utilizada para avaliar o grau de limitação do fluxo aéreo, sendo a gravidade da DPOC classificada espirometricamente usando a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) / capacidade vital forçada (CVF) (Shakeel et al., 2023).

A DPOC é normalmente tratada apenas para alívio dos sintomas. Infelizmente, não existem atualmente tratamentos que melhorem de forma consistente a função pulmonar ou as taxas de mortalidade. A cessação do tabagismo é a única intervenção que retarda o declínio da função pulmonar. Os broncodilatadores, os corticosteróides e os medicamentos anticolinérgicos de ação prolongada melhoram apenas ligeiramente a função pulmonar, a qualidade de vida e as taxas de exacerbação (Kansal et al., 2023).

As exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) são episódios de agravamento dos sintomas que têm consequências adversas significativas para os pacientes.

As causas importantes das EADPOC incluem bactérias, vírus e poluição das vias aéreas; no entanto, a interação destes factores também deve ser considerada. É reconhecido que defeitos na imunidade e na defesa do hospedeiro levam a EADPOC mais frequentes. A maior frequência destas está associada ao declínio acelerado da função pulmonar, ao

prejuízo da qualidade de vida e ao aumento da mortalidade. Além disso, à medida que aumenta a incidência da DPOC, as EADPCO representam um fardo maior para os sistemas de saúde representando mais de 10 milhões de atendimentos não programados por ano nos Estados Unidos (Ritchie et al., 2020).

## **ii. Patogénese**

Várias linhas de evidência contribuem para os conceitos atuais da patogénese da DPOC. Estudos epidemiológicos sugerem que a exposição ambiental ao fumo do cigarro é fundamental (Spiropoulou et al., 2019). Contudo, nem todos os fumadores desenvolvem DPOC, sugerindo que outros factores ambientais também estão envolvidos, incluindo a poluição do ar exterior e interior (por exemplo, exposição a combustíveis de biomassa), riscos ocupacionais, infeções e fumo passivo durante a gravidez ou na primeira infância. Além disso, a suscetibilidade genética (por exemplo, deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina) e influências epigenéticas também foram implicadas na patogénese da DPOC (Scoditti et al., 2019).

O stress oxidativo está envolvido no desenvolvimento de várias condições inflamatórias e é um importante fator patogénico na DPOC. A estimulação dos doentes com fumo ou poeiras leva a danos nas células pulmonares. A secreção excessiva de muco e a acumulação de neutrófilos produzem uma grande quantidade de espécies reactivas de oxigénio (ROS). A inativação oxidativa das antiproteases perde-se e a estrutura do tecido pulmonar é destruída devido às ROS. A agregação de neutrófilos também leva à ativação de um grande número de factores inflamatórios para produzir mais ROS e agrava a resposta ao stress oxidativo (Guo et al., 2022).

O fumo do cigarro e a inalação de outras partículas tóxicas conduzem à inflamação, com ativação e libertação de elastase e outras proteinases de degradação da matriz (Spiropoulou et al., 2019).

Fumar cigarros leva a um aumento significativo do número de macrófagos presentes na lavagem broncoalveolar. O número de macrófagos nas vias aéreas está correlacionado com a gravidade da inflamação, o grau de limitação do fluxo aéreo e, portanto, a

gravidade da DPOC Os macrófagos alveolares são participantes-chave no sistema imunitário inato do pulmão. Eles coordenam as reações inflamatórias e fagocitam diretamente os agentes patogênicos. É importante notar que, apesar do aumento do número total de macrófagos nas vias aéreas no tabagismo e na DPOC, a fagocitose e a eliminação de microorganismos e células apoptóticas são prejudicadas, indicando propriedades funcionais defeituosas dos macrófagos. A fagocitose prejudicada na DPOC é considerada uma causa importante da progressão da doença, do aumento da colonização bacteriana das vias aéreas e, conseqüentemente, da frequência e gravidade das exacerbações da doença (Kotlyarov., 2023).

Vários estudos destacaram a importância do microbioma pulmonar em doenças pulmonares. As bactérias mais comuns isoladas dos pulmões de pacientes com DPOC são o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi) . Foi demonstrado que o NTHi induz alterações na DPOC num modelo animal e novas estirpes também estão associadas a EADPOC. Este agente também demonstrou ativar células T pulmonares e causar a expressão de ROS e proteases em pacientes com DPOC. O ciclo vicioso de inflamação-infeção aumenta as EADPOC (André et al., 2019).

### **iii. Complicações**

Além da limitação do fluxo aéreo e da insuficiência respiratória, as complicações frequentemente incluem:

- EADPOC, cujos sintomas típicos incluem aumento da dispneia, tosse, aumento do volume do escarro e purulência do escarro (Parker et al., 2005);
- Hipertensão pulmonar, que pode ocorrer por causa da destruição do leito capilar pulmonar em decorrência da destruição dos septos alveolares;
- Perda ponderal, que pode resultar de um desequilíbrio entre o gasto calórico e a ingestão nutricional, uma vez que o gasto calórico pode ser elevado na presença de aumento de citocinas inflamatórias e hipoxemia;

- Infecções bacterianas, em que vários estudos também demonstraram que a colonização bacteriana é comum na DPOC e está associada a maior inflamação das vias aéreas e aumento do risco de exacerbação (Agarwal et al., 2023);

- A hipoxia alveolar e a consequente hipoxemia aumentam em prevalência à medida que a gravidade da doença aumenta. A incompatibilidade ventilação/perfusão resultante da limitação progressiva do fluxo aéreo e do enfisema é a principal causa desta hipoxia, que pode ser exacerbada pelo sono e pelo exercício. A hipoxemia crônica não corrigida está associada ao desenvolvimento de sequelas adversas da DPOC, incluindo hipertensão pulmonar, policitemia secundária, inflamação sistêmica e disfunção muscular esquelética. Uma combinação desses fatores leva à diminuição da qualidade de vida, à redução da tolerância ao exercício, ao aumento do risco de morbidade cardiovascular e ao maior risco de morte. Os distúrbios respiratórios do sono concomitantes podem colocar um subconjunto pequeno, mas significativo, de pacientes com DPOC em risco aumentado dessas complicações. Foi demonstrado que a oxigenoterapia de longo prazo melhora a hemodinâmica pulmonar, reduz a eritrocitose e melhora a sobrevida em pacientes selecionados com insuficiência respiratória hipoxêmica grave. No entanto, o tratamento ideal para pacientes com dessaturação de oxiemoglobina por esforço, hipoxemia noturna isolada ou hipoxemia diurna em repouso leve a moderada permanece incerto (Kent et al., 2011).

## **2. Mecanismos subjacentes que ligam a doença periodontal e a DPOC**

### **A. Inflamação compartilhada e resposta imunológica**

#### **i. Resposta inflamatória na doença periodontal**

Aproximadamente 700 espécies de microrganismos colonizam a cavidade oral humana. Essas bactérias que habitam a cavidade oral humana são principalmente comensais, juntamente com uma população esparsa de bactérias patogênicas. A periodontite é uma das doenças mais comuns que afetam os dentes, levando à destruição da estrutura dentária de suporte e circundante. A periodontite é originalmente uma doença com origem no

tecido gengival que, se não for tratada, resulta na penetração da inflamação nos tecidos mais profundos, alterando a homeostase óssea e causando a perda dentária. A doença periodontal tem uma origem multifatorial. O principal culpado identificado na periodontite é o biofilme bacteriano que cresce nas superfícies dos dentes.

Embora a resposta do hospedeiro determine a progressão da doença, juntamente com factores locais como placa e cálculo, a genética, os factores ambientais, a saúde sistémica do paciente, os hábitos de vida e vários determinantes sociais também desempenham um papel. Os efeitos deletérios dos agentes periodontopatogénicos não se limitam ao periodonto, mas também provocam efeitos nocivos na saúde sistémica dos pacientes (Mehrotra et al., 2023).

As bactérias orais comensais são responsáveis pelo início e propagação da doença através do processo de disbiose, ou desequilíbrio microbiano. A doença prossegue ciclicamente com períodos de atividade e quiescência até que uma ação terapêutica seja tomada, ou o dente e as estruturas adjacentes sejam destruídos pelo processo da doença que pode resultar na perda do dente. À medida que a doença periodontal progride da gengivite para a periodontite, um maior número de organismos anaeróbios coloniza as bolsas periodontais mais profundas, tais como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, o que desencadeia a resposta inflamatória do hospedeiro.

Esta resposta inclui a produção e disseminação da proteína C reativa (PCR), um biomarcador de inflamação, bem como vários compostos de neutrófilos e macrófagos, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), metaloproteinases de matriz (MMPs) e interleucinas (IL-1 e IL-8). Um nível sérico elevado de PCR sugere que a inflamação resultante da periodontite pode estar correlacionada com patologia cardiovascular. Além disso, o tabagismo cria um ambiente cada vez mais favorável para o crescimento de agentes patogénicos periodontais, favorecendo assim o processo da doença. (Gasner & Schure, 2023).

Assim, as reações inflamatórias excessivas levam às alterações disbióticas discutidas acima, concomitantes com a rutura do tecido periodontal e do osso alveolar. Os neutrófilos polimorfonucleares são as células com maior probabilidade de contribuir substancialmente para a destruição dos tecidos periodontais, e a sua hiperfuncionalidade tem sido encontrada na periodontite, em particular na periodontite agressiva.

Os neutrófilos liberam níveis elevados de enzimas e substâncias destruidoras de tecidos, como espécies reativas de oxigénio, lisozima, colagenases e elastase. Além disso, produzem citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que contribuem para a cronicidade contínua da inflamação; estes mediadores imunológicos passam para a circulação e contribuem para as ações pró-inflamatórias sistémicas da periodontite (Loos et al., 2020).

Os neutrófilos são os leucócitos mais frequentemente recrutados para a fenda subgingival, que quando patologicamente aprofundada (devido à periodontite) é chamada de bolsa periodontal. Neutrófilos supranumerários, hiperativos ou desregulados podem causar danos nos tecidos por meio da libertação de moléculas inflamatórias e tóxicas ou de enzimas que degradam os tecidos. Foi também proposto que os neutrófilos podem induzir diretamente a reabsorção óssea osteoclástica, através da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear- $\kappa$ B (RANKL), uma citocina osteoclastogénica chave. Neste contexto, os neutrófilos podem libertar colagenase, que contribui para o início da reabsorção óssea (Hajishengallis et al., 2016).

## **ii. Resposta inflamatória na DPOC**

A DPOC é uma doença respiratória comum causada pela exposição prolongada a partículas ou gases nocivos. O tabagismo é a causa mais comum de DPOC em todo o mundo. Outras causas podem incluir fumo passivo, exposições ambientais e profissionais e deficiência de alfa-1 antitripsina (AATD) (Agarwal et al., 2023).

Os pulmões são um órgão complexo composto por numerosas células que estão continuamente expostas a agentes infecciosos, fumo de cigarro e poluentes. A perturbação da homeostase em resposta a níveis constantes de inalantes nocivos leva a alterações morfológicas e funcionais irreversíveis nos pulmões.

A patologia molecular subjacente à DPOC é influenciada pela origem genética, senescência celular e inalação crónica de partículas nocivas, como as presentes no fumo do cigarro. Partículas tóxicas do fumo inalado induzem inflamação das vias aéreas que é exacerbada em pacientes com DPOC; sabe-se que essa inflamação crónica persiste mesmo após a cessação do tabagismo (Hikichi et al., 2019).

O tabagismo e a poluição do ar foram identificados como fatores iniciais e de risco significativos para a DPOC, e o dano celular e a morte observados nas vias aéreas da DPOC foram atribuídos ao stress oxidativo e carbonílico. Apenas 15% a 20% dos fumadores desenvolvem DPOC e a cessação do tabagismo não interrompe a progressão da doença, com evidências contínuas de recrutamento de células inflamatórias para os pulmões (em particular recrutamento de neutrófilos) e stress oxidativo. Isso indica uma fonte endógena de inflamação e que se autoperpetua em indivíduos suscetíveis. A libertação contínua de mediadores inflamatórios, como leucotrieno B4 (LTB4) e interleucina (IL) -8, entre outros, incentiva o recrutamento e ativação contínuos de neutrófilos para os pulmões. A libertação de proteases, radicais livres e citocinas dessas células ativadas tem sido implicada em todas as facetas da DPOC, incluindo a destruição dos tecidos circundantes, perda de elasticidade pulmonar e a hipersecreção de muco; associada ao enfisema e à bronquite crônica na DPOC (McGuinness et al.,2017).

À medida que o pulmão humano é exposto a uma variedade de agentes patogênicos microbianos no ambiente, é criada uma primeira linha de defesa por células pulmonares, como células epiteliais brônquicas/alveolares e macrófagos alveolares. Estas células expressam vários receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que reconhecem motivos microbianos altamente conservados e iniciam a produção de quimiocinas e citocinas pró e anti-inflamatórias que atuam como receptores transmembranares ou intracelulares. Isto pode conduzir não só à inflamação aguda, mas também à inflamação crônica, que é apontada como um mecanismo subjacente à patogênese de diferentes doenças pulmonares (Rohmann et al.,2011).

A principal função dos macrófagos é engolir agentes estranhos que entram no corpo. Estes incluem micróbios e outras partículas. Além disso, eliminam células apoptóticas e reciclam nutrientes através da digestão de resíduos dos tecidos. Os macrófagos são, portanto, essenciais não apenas para a imunidade, mas também para o desenvolvimento e a homeostase dos tecidos. Quando os macrófagos são expostos a estímulos inflamatórios, eles segregam citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12. Embora os monócitos e os macrófagos sejam as principais fontes dessas citocinas, elas também são produzidas pelos linfócitos ativados, células endoteliais e fibroblastos. Além disso, os macrófagos liberam quimiocinas, leucotrienos,

prostaglandinas e complemento. Todas estas moléculas, em conjunto, podem induzir aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de células inflamatórias (Arango et al., 2014).

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, caracterizada por uma resposta inflamatória crónica anormal a agentes nocivos. A apoptose é um processo fisiológico, crítico para a homeostase celular, no qual a morte celular segue uma sequência programada de eventos. A apoptose tem sido reconhecida por desempenhar um papel importante em modelos clínicos e experimentais de doenças pulmonares. Foram demonstrados eventos apoptóticos anormais nos pulmões de fumadores e enfisematosos em células epiteliais e endoteliais do pulmão, neutrófilos, linfócitos e miócitos. Muitos factores associados à DPOC, incluindo o fumo do cigarro, têm o potencial de causar apoptose das células epiteliais alveolares, os principais locais de produção do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). A diminuição da expressão do VEGF, um conhecido fator de sobrevivência das células endoteliais, e de seu receptor, resulta na morte das células endoteliais do septo pulmonar, levando talvez ao enfisema observado na DPOC (Plataki et al., 2006).

A inflamação das vias aéreas é central para a fisiopatologia da DPOC e contribui para o dano e destruição dos tecidos e uma diversidade de dados apoia o papel dos neutrófilos no centro deste processo inflamatório. Todos os pacientes com DPOC apresentam neutrofilia das vias aéreas.

O número de neutrófilos (e os seus produtos) está relacionado com a obstrução das vias aéreas, o declínio do VEF 1, a redução na transferência de gases e ao desenvolvimento de enfisema.

Embora os pacientes com DPOC demonstrem neutrofilia das vias aéreas, eles também apresentam colonização das vias aéreas e infeções bacterianas recorrentes. Isto levanta a possibilidade de que a função dos neutrófilos esteja prejudicada, levando à redução da função antimicrobiana e ao mesmo tempo contribuindo para danos pulmonares, o que é apoiado por uma série de observações (Jasper et al., 2019).

As células progenitoras basais das vias aéreas são cruciais para a saúde e resiliência pulmonar devido à sua capacidade de reparar vias aéreas lesionadas. Na DPOC, o epitélio normal das vias aéreas é substituído por aumento de células basais e secretoras (mucosas)

e por uma diminuição de células ciliadas, o que sugere que as células progenitoras estão comprometidas.

Foi comprovado que a disfunção das células progenitoras basais está relacionada com as manifestações histológicas e fisiológicas da DPOC e identifica um subgrupo que pode representar uma fase precoce e pré-diagnóstica da DPOC, indicando que a exaustão das células progenitoras está envolvida na patogênese da DPOC (Ghosh et al., 2018).

## **B) Estudos que demonstram a correlação entre a doença periodontal e a DPOC**

### **i. Análise de dados epidemiológicos**

Os estudos epidemiológicos têm revelado que há uma crescente investigação sobre a possível ligação entre a doença periodontal e a DPOC. As análises detalhadas dos dados destacam não apenas a prevalência dessas condições de saúde, mas também procuram elucidar as interações complexas entre inflamação oral e a DPOC. A compreensão dessa correlação não amplia apenas o conhecimento sobre os mecanismos subjacentes a essas doenças, mas também abre caminho para a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes, beneficiando, potencialmente, milhões de pessoas em todo o mundo.

Zeng et al., em 2012, realizaram uma meta-análise de estudos observacionais, obtidos de uma pesquisa nas bases de dados científicas PubMed e Embase, sobre a relação entre doença periodontal e o risco de DPOC. Foram analisados catorze estudos que envolveram 3.988 doentes com DPOC. Os autores identificaram uma associação significativa entre doença periodontal e DPOC e concluíram que a doença periodontal é um fator de risco significativo e independente da DPOC (Zeng et al., 2012).

Shen et al., em 2015, efetuaram um estudo de coorte populacional em larga escala, usando dados dos pedidos de indenização do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan, em que se procurou determinar se os pacientes com DPOC tinham um risco aumentado de desenvolver doença periodontal. Os autores compararam pacientes com diagnóstico de DPOC (n=22332) a um grupo controle sem DPOC (n= 43762). No final, verificaram que os pacientes com DPOC apresentaram maior incidência de doença periodontal em comparação com o grupo controle. Além disso, constataram que os corticosteróides

inalatórios ou sistémicos usados pelos pacientes com DPOC tinham um efeito significativo no desenvolvimento da doença periodontal nestes pacientes (Shen et al., 2015).

Bhavsar et al., em 2015, levaram a cabo um estudo com o objetivo de avaliarem o estado periodontal e as práticas de higiene oral em pacientes hospitalizados com DPOC. Para isso, eles usaram índices periodontais padronizados para medir a gravidade da doença periodontal e recolheram dados sobre os hábitos de higiene oral dos pacientes.

Os investigadores verificaram que os pacientes com DPOC (n=100) apresentavam um mau estado periodontal, com maior inflamação gengival e bolsas mais profundas em comparação com um grupo de controlo (n=100). Para além disso, estes pacientes caracterizavam-se por uma menor frequência de escovagem dentária (Bhavsar et al., 2015).

Lopez-de-Andrés et al., em 2018, analisaram dados dos Inquéritos Nacionais/Europeus de Saúde, realizados em 2006, 2011/12 e 2014 em Espanha, com o objetivo de avaliarem a associação entre a doença periodontal e a DPOC, controlando o efeito de características sociodemográficas, estado de saúde oral, variáveis de estilo de vida e comorbidades.

Os autores encontraram uma associação significativa entre DPOC e doença periodontal, tendo constatado que as pessoas com DPOC tinham uma maior probabilidade de ter doença periodontal do que aquelas sem DPOC. Esta associação permanecia significativa, mesmo após ajuste para fatores de confusão, como idade, sexo, tabagismo e outras comorbidades (Lopez-de-Andrés et al., 2018).

Javaheri et al., em 2020, investigaram o estado periodontal, as suas necessidades de tratamento e a sua relação com a gravidade da obstrução das vias aéreas e a qualidade de vida em doentes com DPOC.

O estado periodontal dos pacientes foi avaliado por meio de exames clínicos e índices periodontais padronizados. A limitação do fluxo aéreo foi medida por espirometria e a qualidade de vida foi avaliada por meio de questionários validados específicos para DPOC.

Os investigadores verificaram que os pacientes com DPOC, frequentemente, apresentavam uma saúde periodontal precária, com grande necessidade de tratamento periodontal. Uma correlação significativa foi encontrada entre a gravidade da periodontite

e a limitação do fluxo aéreo. Além disso, a má saúde periodontal foi associada à redução da qualidade de vida em pacientes com DPOC (Javaheri et al., 2020).

Zhou et al., em 2020, levaram a cabo um estudo de caso-controlo, com o objetivo de avaliarem o estado clínico periodontal e os agentes patogénicos microbiológicos em pacientes com DPOC e periodontite. Este estudo envolveu 60 pacientes com periodontite com DPOC (grupo de casos) e 60 pacientes com periodontite com função pulmonar normal (grupo de controlo). O seu estado periodontal e função respiratória foram examinados clinicamente. Para além disso, foram utilizados ensaios de reação em cadeia da polimerase em tempo real para medir cinco agentes patogénicos dentários e quatro agentes patogénicos respiratórios na placa dentária subgingival.

Os resultados revelaram que os pacientes com DPOC apresentavam um estado periodontal significativamente pior do que os pacientes do grupo de controlo, com bolsas periodontais mais profundas e maior perda de inserção clínica. Por outro lado, embora os doentes com DPOC apresentassem médias relativamente mais elevadas de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Haemophilus influenza* do que os controlos, as diferenças não atingiam significado estatístico. De acordo com os autores, os resultados sugerem que os agentes patogénicos periodontais podem não ser potenciais preditores do risco de DPOC, embora os doentes com DPOC pareçam ter um estado de saúde periodontal fraco (Zhou et al., 2020).

Verma et al., em 2022, efetuaram um estudo com o objetivo de avaliarem o estado periodontal de pacientes hospitalizados com doenças respiratórias não tuberculosas, incluindo a DPOC, asma, cancro do pulmão e doença intersticial pulmonar. A investigação envolveu 100 doentes respiratórios não tuberculosos hospitalizados e 100 doentes com doença periodontal. Os parâmetros clínicos periodontais, nomeadamente, o índice de placa (IP), o índice gengival (IG), a profundidade de sondagem periodontal (PPD) e a perda de inserção clínica (CAL) foram avaliados em ambos os grupos.

Os resultados mostraram que os doentes hospitalizados com doenças respiratórias não tuberculosas, como a DPOC, apresentavam uma doença periodontal mais grave (PPD e CAL) e uma pior higiene oral (IP mais elevado), embora o IG fosse mais baixo em comparação com o grupo de doentes com doença periodontal. Também se constatou que os pacientes com pior estatuto socioeconómico apresentavam um risco significativamente maior de desenvolverem doença periodontal. Os autores concluíram que a prevalência de

doença periodontal em pacientes hospitalizados com doenças respiratórias não tuberculosas é maior, sugerindo que existe uma associação entre doença periodontal e doenças respiratórias (Verma et al., 2022).

Chen et al., em 2022, para compreenderem melhor a relação entre a periodontite e a função pulmonar na população dos Estados Unidos da América, levaram a cabo um estudo tendo por base dados de 6313 participantes com idade  $\geq 30$  anos da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) 2009 – 2012. A saúde periodontal destes participantes foi avaliada por meio de exames clínicos como a PPD e a CAL. A função pulmonar foi medida por meio de espirometria, avaliando parâmetros como o VEF1 e a CVF.

Os resultados evidenciaram uma associação significativa entre a periodontite e a diminuição da função pulmonar. Indivíduos com periodontite apresentaram menores pontuações de VEF1 e CVF em comparação com aqueles sem periodontite. O risco de obstrução do fluxo de ar aumentou com o aumento da PPD e da CAL. Esta associação persiste mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, tabagismo e outras comorbidades. Os autores concluem que a periodontite moderada e grave pode estar associada ao declínio da função pulmonar nos Estados Unidos da América (Chen et al., 2022).

O microecossistema oral é um ecossistema muito complicado que compreende o microbioma oral, diversas estruturas anatômicas da cavidade oral, saliva e interações entre a microbiota oral e entre a microbiota oral e o hospedeiro. Cada vez mais evidências provenientes de estudos de epidemiologia, microbiologia e biologia molecular estabelecem uma ligação significativa entre o microecossistema oral e as doenças respiratórias. A microbiota que se instala no microecossistema oral é conhecida como a principal fonte do microbioma pulmonar e tem sido associada à ocorrência e desenvolvimento de doenças respiratórias como pneumonia, DPOC, cancro do pulmão, fibrose cística e asma. Na verdade, não são apenas os micróbios orais indígenas que promovem ou causam diretamente infecções e inflamações respiratórias quando inalados para o trato respiratório inferior, mas também o ambiente interno do microecossistema oral serve como reservatório para agentes patogênicos respiratórios oportunistas. Além disso, a má saúde oral e as doenças orais causadas pela disbiose microecológica oral

(especialmente a doença periodontal) estão relacionadas com o risco de múltiplas doenças respiratórias (Dong et al., 2022).

O trato respiratório superior é a continuação da cavidade oral, o que faz da cavidade oral um reservatório potencial dos agentes patogénicos respiratórios. Um mecanismo de defesa imunológico e mecânico sofisticado impede que os micróbios cheguem ao trato respiratório inferior. O epitélio das vias aéreas, uma barreira física contra micróbios e alergénios, contribui para a função inata e adaptativa do trato respiratório inferior. A mucina produzida pelas células do epitélio atua como uma linha da frente da defesa do pulmão. Este eficiente mecanismo de defesa mantém a esterilidade do trato respiratório inferior e do parênquima pulmonar em pacientes saudáveis. No entanto, as condições de comprometimento do sistema imunológico do hospedeiro, a infeção microbiana virulenta e o inóculo excessivo de micróbios causam infeção do trato respiratório inferior e do pulmão. Foi relatado que pacientes com uma condição oral saudável apresentam menor risco de doenças pulmonares em comparação com pacientes com cárie, periodontite e gengivite. Estudos recentes também revelaram a ligação entre o perfil do microbioma oral e várias doenças pulmonares. Portanto, a manutenção da saúde oral ou do ecossistema do microbioma oral poderia prevenir múltiplas doenças sistémicas, incluindo complicações clínicas relacionadas com os pulmões (Pathak et al., 2021).

A acumulação de placa é claramente um factor etiológico inicial essencial na periodontite, embora os mecanismos exactos para a relação entre as hipóteses de higiene oral sugiram que as bactérias na cavidade oral podem ser aspiradas juntamente com os agentes patogénicos respiratórios e afectar a adesão dos últimos organismos ao epitélio respiratório, que subsequentemente causam doenças pulmonares. A placa dentária também pode fornecer nutrição aos agentes patogénicos do trato respiratório, especialmente em pacientes com má higiene oral. A doença periodontal pode alterar as condições ambientais para permitir a colonização e infeção da mucosa por agentes patogénicos respiratórios. A aspiração do conteúdo orofaríngeo, como partículas de alimentos e saliva rica em bactérias, ligaria a periodontite às infeções respiratórias. A concentração de bactérias na saliva é muito elevada e foram encontradas espécies de bactérias da cavidade oral nos pulmões de doentes com DPOC. Acredita-se que a DPOC e a periodontite partilhem uma fisiopatologia semelhante que, em última análise, resulta na destruição do tecido conjuntivo. Tais dados, se confirmados por futuros estudos

prospetivos com amostras de maior dimensão, forneceriam informações valiosas para o planeamento dos cuidados de saúde oral de pacientes com DPOC (Parashar et al., 2018).

Foi sugerido que a placa dentária pode atuar como reservatório de agentes patogénicos respiratórios, particularmente em pacientes com doença periodontal. De facto, vários mecanismos foram propostos para explicar o papel potencial das bactérias orais na patogénese das infeções respiratórias, incluindo: aspiração de agentes patogénicos orais (como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, etc.) nos pulmões para causar uma infeção; as enzimas salivares associadas à doença periodontal podem modificar as superfícies mucosas para promover adesão e colonização por agentes patogénicos respiratórios, que são então aspirados para os pulmões; enzimas associadas à doença periodontal podem destruir as películas salivares de bactérias patogénicas para impedir a sua eliminação da superfície mucosa; e as citocinas dos tecidos periodontais podem alterar o epitélio respiratório para promover infeção por agentes patogénicos respiratórios (Saini et al., 2010).

Parece haver uma conexão altamente multifatorial entre a DPOC e a doença periodontal. Foi observado que as células imunológicas desempenham um papel importante em ambas as doenças. Os neutrófilos desempenham um papel fundamental no desequilíbrio das proteases e no stress oxidativo. Além disso, os macrófagos desempenham um papel crucial na progressão do processo da doença a nível sistémico. Parece que estas células têm um impacto semelhante na gravidade das duas entidades patológicas. Recentemente, também foi demonstrado que as células dendríticas desempenham um papel importante no desenvolvimento de ambas as doenças. Também foi sugerido que condições genéticas associadas à DPOC, como a AATD ou a artrite reumatoide, podem causar predisposição para a doença. Adicionalmente, advoga-se que a inflamação dos neutrófilos pode exacerbar a doença devido a um aumento da função dos neutrófilos. Foi descrito que esse aumento ocorre em doenças como periodontite, DPOC e AATD (Vollmer et al., 2022).

Além disso, estas patologias partilham um processo fisiopatológico comum que envolve a acumulação local de células inflamatórias e citocinas e danos nos tecidos moles. As células T auxiliares 17 (Th17) e as citocinas relacionadas, interleucina (IL) -17, IL-22, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23 e fator de crescimento transformador (TGF) - $\beta$ , desempenham um papel regulador crucial durante o processo fisiopatológico (Liu et al., 2022).

## ii. Fatores de risco comuns

Além das semelhanças de destruição patológica de tecidos, tanto a periodontite quanto a DPOC partilham perfis de fatores de risco semelhantes. O tabagismo é um fator de risco significativo e bem conhecido na DPOC, com cerca de 80% dos pacientes com a doença a serem fumadores atuais ou anteriores. A DPOC também está associada à idade, com declínio da função pulmonar desde o início da idade adulta.

Fumar também tem sido repetidamente demonstrado ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de periodontite. Esta resposta é dependente da dose, sendo que os fumadores “pesados” têm duas vezes mais probabilidades de perder tecido conjuntivo do que os fumadores “leves”. Tal como acontece com a DPOC, a suscetibilidade é também maior em homens e idosos. Fatores de risco adicionais incluem a diabetes, especialmente em pacientes com doença tipo 1 e com o aumento da duração do diagnóstico da diabetes. Finalmente, descobriu-se que outros fatores de risco, como o baixo nível socioeconômico, estão relacionados tanto com os desfechos da DPOC como com o desenvolvimento de periodontite grave (Usher et al., 2013).

A infecção microbiana é outro fator de risco comum. A periodontite é uma doença infecciosa bacteriana, e o biofilme da placa dentária é a principal causa da sua ocorrência. Da mesma forma, a infecção microbiana é também um fator de risco para a DPOC e a infecção bacteriana é a causa mais comum de exacerbação da DPOC. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* são as bactérias mais frequentemente associadas a EADPOC. Além disso, a DPOC pode ser ainda mais afetada por infecções microbianas orais. As bactérias da boca podem viajar para os pulmões e causar infecções respiratórias, agravando potencialmente os sintomas da DPOC. Além disso, a inflamação crônica nas gengivas causada pela periodontite pode levar a um aumento da inflamação sistêmica, o que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da DPOC (Xiong et al., 2023).

### **3. Implicações clínicas e terapêuticas**

#### **A) Gestão integrada das condições**

##### **i. Abordagens de tratamento para a doença periodontal e para a DPOC**

O tratamento da doença periodontal tem como objetivo prevenir o desenvolvimento futuro da doença, minimizar os sintomas e reduzir o risco de perda de dentes, eventualmente restaurando os tecidos periodontais danificados, e fornecendo informações aos pacientes sobre como manter a saúde periodontal. O primeiro passo da terapia periodontal inclui várias intervenções educacionais, como instruções de higiene dentária, programas para deixar de fumar, modificações na dieta e noutros estilos de vida, com o objetivo de melhorar a consciencialização e a adesão dos pacientes ao tratamento e no período pós-tratamento ao longo do tempo. O segundo passo da terapia periodontal, conhecido como terapia relacionada com a causa, envolve a instrumentação supragengival com remoção mecânica profissional de placa e cálculo, em associação com o controlo dos factores retentivos de placa, essenciais para reduzir a inflamação da bolsa profunda e melhorar os níveis de inserção clínica. A instrumentação subgengival pode ser realizada com diferentes abordagens, e pode ser associada ao uso de agentes químicos adjuvantes e agentes antimicrobianos locais e sistémicos (Di Stefano et al., 2022).

O gluconato de clorexidina é um agente antimicrobiano relativamente comum usado no tratamento da periodontite, exibindo capacidades antimicrobianas contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e fungos. Esse composto é um componente de diversas preparações de uso tópico sob a forma de soluções para bochechos ou peri-irrigação, géis, vernizes, e até gomas de mascar (Pietruska et al., 2006)

Outros agentes antimicrobianos utilizados na terapia periodontal são as tetraciclínas, os macrólidos, as quinolonas, as penicilinas e as cefalosporinas. As considerações importantes para cada agente antimicrobiano incluem a dosagem, o seu modo de ação, os microrganismos suscetíveis, a sua utilização no tratamento de doenças periodontais e o mecanismo de resistência bacteriana (Barca et al., 2015).

A raspagem e alisamento radicular é considerada o tratamento não cirúrgico padrão ouro para a periodontite. Mesmo dentes com extensa destruição periodontal podem ser mantidos e tratados. Após este tratamento as reduções de profundidade de sondagem variaram de 1–1,3 mm para bolsas com profundidade de sondagem inicial de 5–6 mm a 2–2,2 mm para uma profundidade de sondagem > 7 mm; o nível de inserção clínico pode melhorar em 0,5–2 mm (Fischer et al., 2020).

Quatro a seis semanas após a realização da raspagem e alisamento radicular, deve ser efectuada uma reavaliação. Deve ser atualizado um registo periodontal abrangente e os resultados devem ser comparados com o registo inicial para determinar o grau de melhoria. A eficiência da remoção do cálculo subgingival diminui à medida que a profundidade de sondagem aumenta. Assim, para áreas com profundidades de sondagem periodontal persistentemente profundas (ou seja, 6 mm ou mais), a terapia periodontal cirúrgica pode ser indicada. Deve ser enfatizado que o excelente cumprimento dos cuidados domiciliários sugeridos é um pré-requisito indispensável para prosseguir com a terapia cirúrgica, a fim de alcançar o resultado cirúrgico ideal (Kwon et al., 2021).

O tabagismo é o principal fator de risco associado à doença periodontal crónica destrutiva. Nenhum outro fator conhecido pode igualar a força do fumo em causar danos ao periodonto. Os efeitos nocivos manifestam-se interferindo nas reações vasculares e imunológicas, bem como prejudicando as funções de suporte dos tecidos periodontais. A característica típica da doença periodontal associada ao tabagismo é a destruição dos tecidos de suporte dos dentes, com os seguintes sintomas clínicos de perda óssea, perda de inserção, formação de bolsas e, eventualmente, perda dentária. (Bergström, 2004)

A abordagem mais sensata para reduzir este risco é nunca fumar ou deixar de fumar. O médico dentista pode desempenhar um papel importante ao encorajar os doentes a não fumar ou ao convencer os atuais fumadores a deixar de fumar (Scannapieco & Gershovich, 2020).

Em relação à DPOC, a cessação tabágica é a intervenção mais eficaz para a sua prevenção e tratamento. Para além do aconselhamento mínimo, a ajuda na cessação tabágica é a primeira medida terapêutica, sendo facilitada pelos substitutos da nicotina.

A atividade física regular é recomendada e a participação em programas de reabilitação respiratória que combinam o treino de exercícios e educação terapêutica é fortemente incentivada. A reabilitação melhora a dispneia e a qualidade de vida, reduz a frequência das exacerbações e o impacto de certas comorbidades, como a disfunção muscular e a depressão.

As vacinações anti-gripe e anti-pneumocócicas também são recomendadas porque reduzem a incidência de infecções das vias respiratórias inferiores (Chabot et al., 2019).

Para o tratamento sintomático da DPOC, os medicamentos broncodilatadores são fundamentais. São administrados consoante a necessidade ou regularmente para prevenir ou reduzir os sintomas e as exacerbações. Os principais tratamentos broncodilatadores são os agonistas  $\beta$ -2, os anticolinérgicos e as metilxantinas, utilizados isoladamente ou em combinação. O tratamento regular com broncodilatadores de ação prolongada é mais eficaz e conveniente do que o tratamento com broncodilatadores de ação curta (Rabe et al., 2007).

Os corticosteroides inalados (ICS) são a base do tratamento da DPOC em pacientes com histórico de exacerbações. Foi demonstrado que o uso de ICS em combinação com agonistas  $\beta$ -2 de ação prolongada (BALA) proporcionava uma maior redução das exacerbações, melhoria da função pulmonar e do estado de saúde em comparação com a terapia com ICS ou BALA isoladamente. A terapia combinada ICS-BALA é atualmente recomendada para pacientes com histórico de exacerbações, apesar do tratamento apenas com broncodilatadores de ação prolongada.

Uma das ações celulares dos ICS é transferir receptores de glucocorticoides do citoplasma para o núcleo. Essa ação é potencializada na presença de  $\beta$ -agonistas e causa efeito antiinflamatório maior que o de qualquer um dos fármacos isoladamente, sem a necessidade de aumentar a dose de ICS. Além disso, os ICS ativam os genes de receptores  $\beta$  para produzir mais receptores  $\beta$ , aumentando assim o efeito broncodilatador dos BALA (Tashkin et al., 2018).

Globalmente, a reabilitação pulmonar visa melhorar a função cardiorrespiratória e músculo- esquelética, melhorando os sintomas respiratórios e a qualidade de vida nas atividades de vida diária, acrescentando um apoio sinérgico à terapia farmacológica inalada. A DPOC tem uma história natural variável, mas na maioria das vezes a

insuficiência respiratória crónica complica a progressão da doença. Foi comprovado que o oxigénio suplementar e a ventilação mecânica não invasiva melhoram a sobrevivência e reduzem as admissões hospitalares em pacientes com DPOC. Além disso, estudos adicionais demonstraram que o desempenho do exercício beneficia do oxigénio suplementar e da ventilação mecânica não invasiva usados durante os programas de exercício de reabilitação e durante a noite.

Uma abordagem global do diagnóstico, da avaliação da gravidade da DPOC e das suas comorbilidades frequentes deve orientar uma abordagem multidisciplinar e sinérgica em termos de gestão farmacológica e não farmacológica de uma síndrome inflamatória sistémica (Vitacca et al., 2018).

O principal objetivo para os próximos anos é passar de uma doença debilitante e por vezes fatal para uma doença crónica sem grandes complicações. Para melhorar o prognóstico da DPOC, vários caminhos estão sendo considerados ou já estão sendo avaliados. O progresso na gestão da DPOC envolve o rastreio e, portanto, o tratamento precoce da doença, a utilização combinada dos diferentes tratamentos disponíveis e a avaliação de novas moléculas ou alvos terapêuticos.

Na realidade, os progressos alcançados nos últimos anos no tratamento da DPOC permitiram reduzir o impacto da doença na vida quotidiana dos pacientes. No entanto, o facto é que a DPOC continua a ser uma doença incurável (Savale & Roche, 2010).

## **ii. Impacto do tratamento periodontal na DPOC**

Alguns estudos têm relatado o impacto do tratamento periodontal sobre a DPOC.

Kucukcoskun et al., em 2013, levaram a cabo um estudo com o objetivo de avaliarem o efeito da terapia periodontal inicial na frequência de exacerbações em doentes com DPOC.

Para isso, dividiram igualmente 40 pacientes com DPOC com periodontite em dois grupos, um grupo de controlo sem intervenção e um grupo de tratamento com tratamento periodontal. No seguimento de 1 ano, a frequência média de episódios agudos de DPOC diminuiu de uma média de 3 para 2 por pessoa por ano no grupo de tratamento periodontal e aumentou de 2 para 3 no grupo de controlo (Kucukcoskun et al., 2013).

Zhou et al., em 2014, analisaram os efeitos diretos da terapia periodontal em pacientes com DPOC e periodontite crónica. Para isso, efetuaram um ensaio piloto controlado, envolvendo 60 pacientes com DPOC e periodontite crónica que foram aleatoriamente designados para receber tratamento de raspagem e alisamento radicular, tratamento de raspagem supragengival ou instruções de higiene oral apenas sem tratamento periodontal. Foram avaliados os seus índices periodontais, a função respiratória e as exacerbações de DPOC no início, passados 6 meses, 1 e 2 anos.

Os autores verificaram que as médias do VEF1/CVF e VEF1 foram significativamente mais elevadas nos dois grupos de tratamento em comparação com um grupo de controlo durante o seguimento. Além disso, as frequências de exacerbação da DPOC foram significativamente mais baixas nos dois grupos de terapia do que no grupo de controlo no seguimento de 2 anos (Zhou et al., 2014).

Shen et al., em 2016, realizaram um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de investigarem se o tratamento periodontal para pacientes com DPOC com doenças periodontais pode reduzir o risco de episódios respiratórios adversos, incluindo exacerbação aguda, pneumonia e insuficiência respiratória aguda. Utilizando um banco de dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan, identificaram 5562 doentes com DPOC com doenças periodontais que tinham recebido tratamento periodontal como grupo de tratamento. O grupo de comparação foi selecionado numa proporção de 1:1, emparelhado pela pontuação de propensão estimada com a idade, sexo, data de diagnóstico de DPOC e tratamento periodontal, e comorbilidades. Ambos os grupos foram seguidos durante 5 anos para comparar os riscos de exacerbação aguda, pneumonia e insuficiência respiratória aguda.

Os autores verificaram que as taxas de incidência de episódios respiratórios adversos foram significativamente mais baixas no grupo de tratamento do que no grupo de comparação e que o grupo tratado teve uma redução de 37% no risco de morte (Shen et al., 2016).

Sundh et al., em 2021, efetuaram um estudo com o objetivo de investigarem se a limpeza dentária estava ligada à melhora do estado de saúde, função pulmonar ou estado periodontal e se componentes específicos do microbioma da placa na linha de base estavam associados a mudanças na frequência de exacerbações. A nível metodológico, cento e um pacientes de cuidados primários e secundários com DPOC foram distribuídos

de forma aleatória para intervenção com limpeza dentária avançada (n= 45) ou apenas para exame dentário (n= 56), repetidos após seis meses. No início e aos 12 meses, foram recolhidos dados sobre exacerbações, função pulmonar, pontuação na versão sueca do teste de avaliação da CPOD e estado periodontal através de questionários, revisão de registos e exame periodontal. Foram também feitas análises ao microbioma a partir de amostras de placa.

Os investigadores detetaram que o risco de novas exacerbações era significativamente mais reduzido na população com limpezas dentárias repetidas em comparação com o grupo sem tratamento (Sundh et al., 2021).

Sharma et al., em 2021, levaram a cabo um estudo prospetivo com o intuito de avaliarem a influência da terapia periodontal não-cirúrgica nos parâmetros clínicos periodontais e índices espirométricos em pacientes com DPOC com concomitância de periodontite crónica (n=37) em comparação com pacientes sistemicamente saudáveis com periodontite crónica (grupo de controlo, n=38). Após 12 meses de tratamento, os parâmetros periodontais, como o IP, o IG, a PPD, a CAL e a hemorragia à sondagem, foram significativamente melhorados em ambos os grupos. Além disso, os valores VEF1/CVF melhoraram significativamente nos pacientes com DPOC e periodontite crónica (15,85% de melhoria em relação ao valores iniciais); em contrapartida, o grupo de controlo não apresentou alterações significativas (Sharma et al., 2021).

### **iii. Importância do atendimento multidisciplinar**

A otimização dos resultados de saúde em pacientes com DPOC envolve a colaboração entre profissionais de saúde e a implementação de planos de tratamento abrangentes e adaptados aos pacientes. Os profissionais de saúde incluem médicos de cuidados primários, pneumologista, enfermeiros, terapeutas respiratórios, farmacêuticos e especialistas em reabilitação. Os pacientes devem ser informados regularmente sobre a importância da cessação do tabagismo e encorajados a aderir aos planos de tratamento. A reabilitação pulmonar desempenha um importante papel na melhoria dos resultados. Foi demonstrado que a reabilitação melhora a qualidade de vida, a dispneia e a capacidade de exercício em pacientes com DPOC. Esta abordagem visa melhorar a qualidade de vida do paciente, controlar os sintomas e otimizar os resultados a longo prazo (Agarwal et al., 2023).

## **B) Prevenção e intervenções precoces**

### **i. Estratégias preventivas para reduzir o risco de desenvolver DPOC em pacientes com doença periodontal**

A DPOC e a periodontite são duas condições médicas distintas, mas como referido anteriormente, estudos sugerem que pode haver uma ligação entre elas. Pacientes com periodontite podem ter maior probabilidade de desenvolver DPOC ou piorar a condição respiratória existente (Xiong et al., 2023).

A OMS recomenda a utilização de estratégias preventivas integradas de saúde pública que devem basear-se numa abordagem de fatores de risco comuns. Fatores de risco como tabagismo, stress e baixo estatuto socioeconómico estão associados à doença periodontal, bem como a outras doenças sistémicas crónicas; portanto, a inclusão de estratégias de prevenção das doenças orais nas iniciativas de prevenção das doenças sistémicas crónicas pode reduzir o peso da doença a nível da população. A limpeza adequada da boca, a escovagem regular dos dentes e o uso do fio dentário são medidas eficazes na prevenção de doenças orais, como a periodontite, oferecendo as escovas de dentes elétricas mais vantagens sobre as escovas de dentes manuais na redução da placa dentária.

Dado que fumar é um fator de risco importante para a doença periodontal, a cessação do tabagismo pode prevenir uma proporção considerável de casos de periodontite. A cessação do tabagismo não só inibe a progressão da doença periodontal, mas também pode reduzir a destruição dos tecidos periodontais (Nazir, 2017).

A cessação do tabagismo é a maneira mais eficaz e económica de reduzir a exposição aos fatores de risco da DPOC. Todos os fumadores – incluindo aqueles que podem estar em risco de desenvolver DPOC, bem como aqueles que já têm a doença – devem receber a intervenção mais intensiva possível para a cessação do tabagismo. Mesmo um breve período de aconselhamento (3 minutos) para incentivar um fumador a parar de fumar resulta em taxas de cessação do tabagismo de 5 a 10%. No mínimo, isto deve ser feito para todos os fumadores em todas as visitas aos prestadores de cuidados de saúde.

Diretrizes para a cessação do tabagismo intituladas “Tratamento do uso e dependência do tabaco: diretrizes de prática clínica” foram publicadas pelo Serviço de Saúde Pública dos EUA e recomendam um programa de intervenção por etapas que fornece um quadro estratégico útil para os prestadores de cuidados de saúde interessados em ajudar os seus pacientes a deixar de fumar (Rabe et al., 2007)

As doenças periodontais são as doenças mais comuns encontradas na cavidade oral. Com orientação e instrução adequadas, a equipa interprofissional de saúde poderá reduzir o risco de ocorrência. É responsabilidade dos médicos que acompanham os pacientes compreender a importância e o impacto dos fatores de risco modificáveis ao avaliar os pacientes quanto ao risco de desenvolver doenças periodontais. O encaminhamento para especialistas em periodontia pode ser considerado. Somente praticando uma avaliação de risco eficaz esses pacientes poderão receber os cuidados de que necessitam. Além disso, como a doença periodontal pode surgir como resultado de doenças sistêmicas e genéticas, não é da exclusiva responsabilidade do profissional dentário estar ciente destas populações em risco. Portanto, o diagnóstico, tratamento e manutenção da doença periodontal requerem uma abordagem holística que deve incluir também higienistas, dentistas e periodontistas para identificar e tratar de forma mais eficaz os pacientes afetados. Com uma abordagem de equipa interprofissional, os pacientes com doença periodontal podem obter melhores resultados (Gasner & Schure 2023).

#### **4. Discussão**

Compreender a relação entre a doença periodontal e a DPOC representa uma área emergente de investigação na qual são exploradas ligações complexas entre a saúde oral e a saúde respiratória. Esta discussão visa analisar os dados disponíveis, examinar os potenciais mecanismos subjacentes e discutir as implicações clínicas desta associação.

Na última década, intensos estudos têm sido realizados para compreender a relação entre a periodontite e as doenças respiratórias. Isto se deve à continuidade anatômica entre os pulmões e a cavidade oral, tornando a cavidade oral um local de colonização de agentes patogénicos respiratórios. Pesquisas recentes sugeriram que a periodontite não só causa sangramento gengival, afetando os tecidos de suporte dos dentes, mas também é um fator

de risco para doenças crônicas relacionadas com a inflamação sistêmica, como as doenças cardiovasculares, a diabetes e a DPOC. Além disso, o recente aumento do consumo de tabaco aumentou a gravidade da doença periodontal e das doenças respiratórias crônicas (Parashar et al., 2018).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a associação entre doença periodontal e a DPOC. A primeira hipótese destaca o efeito da inflamação sistêmica. A doença periodontal crônica é caracterizada por uma resposta inflamatória prolongada em resposta à infecção bacteriana dos tecidos de suporte dos dentes. Essa inflamação crônica leva ao aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, bem como de mediadores químicos como as prostaglandinas, que podem ter um impacto sistêmico significativo quando libertas na circulação sanguínea (Beck & Offenbacher, 2005).

Estas citocinas e mediadores inflamatórios podem não apenas atuar localmente nos tecidos periodontais, mas também circular por todo o corpo, afetando outros órgãos e tecidos, incluindo o trato respiratório. No contexto da DPOC, observa-se também uma resposta inflamatória crônica, caracterizada pela infiltração de neutrófilos, macrófagos e outras células imunitárias nas vias respiratórias em resposta à exposição prolongada a irritantes como o fumo do tabaco ou partículas finas (Barnes, 2016).

Estudos epidemiológicos estabeleceram uma associação significativa entre doença periodontal e DPOC. Concluiu-se mesmo que indivíduos com doença periodontal apresentavam risco aumentado de desenvolver DPOC, independentemente de outros fatores de risco, como o tabagismo (Zeng et al., 2012). Esta associação levanta a questão de saber se o tratamento da doença periodontal poderia potencialmente reduzir o risco ou melhorar o controle da DPOC nos pacientes.

Identificar essa relação abre caminho para novas abordagens terapêuticas e de gestão clínica do paciente. Atualmente, o tratamento da doença periodontal concentra-se principalmente na eliminação de biofilmes bacterianos e na redução da inflamação local por meios como desbridamento mecânico e administração de antibióticos locais ou sistêmicos em casos graves. No entanto, alguns estudos sugerem que o tratamento eficaz da doença periodontal também pode ter efeitos benéficos na saúde respiratória dos

pacientes com DPOC (Zhou et al., 2014). Estes estudos confirmaram ainda, indiretamente, que a periodontite promoveu, em certa medida, o agravamento dos sintomas pulmonares em doentes com DPOC (Xiong et al., 2023).

Apesar das evidências acumuladas, diversas questões permanecem sem resposta. É crucial esclarecer os mecanismos biológicos precisos subjacentes a esta associação. Por exemplo, são necessários estudos longitudinais para determinar se o tratamento da doença periodontal pode realmente modificar o curso da DPOC ou simplesmente melhorar os sintomas. Além disso, o impacto das diferentes modalidades de tratamento periodontal nos resultados clínicos dos pacientes com DPOC precisa ser cuidadosamente avaliado.

A relação entre doença periodontal e DPOC representa uma área de investigação promissora com implicações potenciais significativas para a prática clínica. Compreender esta ligação complexa poderia não só melhorar a gestão integrada das duas condições, mas também abrir novos caminhos para a prevenção e tratamento de doenças crónicas ligadas à inflamação sistémica.

### **III. CONCLUSÃO**

A correlação entre doença periodontal e DPOC, embora complexa, tornou-se cada vez mais clara com o aumento das investigações. Estas revelam que a doença periodontal e a DPOC partilham mecanismos patológicos comuns, incluindo inflamação crónica e respostas imunitárias disfuncionais. Esses achados sugerem que a presença de uma dessas condições pode agravar a outra, formando um ciclo vicioso de deterioração da saúde pulmonar e oral. Efetivamente, estudos epidemiológicos demonstraram maior prevalência de doença periodontal em pacientes com DPOC, indicando associação significativa entre as duas condições. Adicionalmente, tem-se constatado que o tratamento periodontal pode ter efeitos benéficos nos pacientes com DPOC.

As implicações clínicas desta relação são amplas. Em primeiro lugar, é fundamental que os profissionais de saúde reconheçam a importância da avaliação da saúde oral dos doentes com DPOC e vice-versa. Uma abordagem integrada à gestão destas doenças pode permitir um melhor atendimento global ao paciente, reduzindo complicações e melhorando a sua qualidade de vida. Além disso, intervenções precoces para prevenir ou tratar a doença periodontal em pacientes com DPOC poderiam ter um impacto positivo na progressão da doença pulmonar.

Em termos de investigação, esta relação oferece novas perspectivas para explorar estratégias terapêuticas inovadoras. Ao compreender melhor os mecanismos subjacentes e as interações entre a doença periodontal e a DPOC, poderá ser possível desenvolver tratamentos direcionados que possam modificar o curso natural destas doenças.



#### IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., Han, M. K., Martinez, F. J., Montes de Oca, M., Mortimer, K., Papi, A., Pavord, I., Roche, N., Salvi, S., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., López Varela, M. V., Wedzicha, J. A., ... Vogelmeier, C. F. (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *The European respiratory journal*, *61*(4), 2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>

Agarwal, A. K., Raja, A., & Brown, B. D. (2023). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In *StatPearls*, StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644707/>

André, S., Conde, B., Fragoso, E., Boléo-Tomé, J. P., Areias, V., Cardoso, J., & GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (2019). COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*, *25*(3), 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.006>

Arango Duque, G., & Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in immunology*, *5*, 491. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>

Arigbede, A. O., Babatope, B. O., & Bamidele, M. K. (2012). Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *16*(4), 487–491. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.106878>

Barca, E., Cifcibasi, E., & Cintan, S. (2015). Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, *49*(3), 55–62. <https://doi.org/10.17096/jiufd.90144>

Barnes P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *138*(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>

Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2005). Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, *76*(11 Suppl), 2089–2100. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2089>

Bergström J. (2004). Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, *92*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10266-004-0043-4>

Bhavsar, N. V., Dave, B. D., Brahmhatt, N. A., & Parekh, R. (2015). Periodontal status and oral health behavior in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of natural science, biology, and medicine*, *6*(Suppl 1), S93–S97. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.166097>

Borges, T.deF., Regalo, S. C., Taba, M., Jr, Siéssere, S., Mestriner, W., Jr, & Semprini, M. (2013). Changes in masticatory performance and quality of life in individuals with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 84(3), 325–331. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120069>

Carrouel, F., Viennot, S., Santamaria, J., Veber, P., & Bourgeois D. (2016). Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Frontiers in microbiology*, 7, 840. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00840>

Chabot F., Zysman M., Guillaumot A., Gomez E., Kheir A., & Chaouat A. (2019). La bronchopneumopathie chronique obstructive. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 203, Issues 1–2, 63-71.

Chen, H., Zhang, X., Luo, J., Dong, X., & Jiang, X. (2022). The association between periodontitis and lung function: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009 to 2012. *Journal of periodontology*, 93(6), 901–910. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0399>

Devasahayam, J., LaFreniere, K., & Naik, R. (2023). Chronic Emphysema. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969732/>

Dietrich, T., Ower, P., Tank, M., West, N. X., Walter, C., Needleman, I., Hughes, F. J., Wadia, R., Milward, M. R., Hodge, P. J., Chapple, I. L. C., & British Society of Periodontology (2019). Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions - implementation in clinical practice. *British dental journal*, 226(1), 16-22. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.3>

Di Stefano, M., Polizzi, A., Santonocito, S., Romano, A., Lombardi, T., & Isola, G. (2022). Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 5142. <https://doi.org/10.3390/ijms23095142>

Dong, J., Li, W., Wang, Q., Chen, J., Zu, Y., Zhou, X., & Guo, Q. (2022). Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 718222. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.718222>

Estrabaud, Y., & Ballard-Boutault A. (2021). Intérêt de la nouvelle classification des maladies parodontales dans le traitement des parodontites. *L'Information Dentaire*, 14.

Fischer, R. G., Lira Junior, R., Retamal-Valdes, B., Figueiredo, L. C., Malheiros, Z., Stewart, B., & Feres, M. (2020). Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Brazilian oral research*, 34(suppl 1), e026. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026>

Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2023). Periodontal Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119477/>

Ghosh, M., Miller, Y. E., Nakachi, I., Kwon, J. B., Barón, A. E., Brantley, A. E., Merrick, D. T., Franklin, W. A., Keith, R. L., & Vandivier, R. W. (2018). Exhaustion of Airway

Basal Progenitor Cells in Early and Established Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(7), 885–896. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0667OC>

Guarascio, A. J., Ray, S. M., Finch, C. K., & Self, T. H. (2013). The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*, 5, 235–245. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S34321>

Guo, P., Li, R., Piao, T. H., Wang, C. L., Wu, X. L., & Cai, H. Y. (2022). Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 1565–1575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366126>

Hajishengallis, G., Moutsopoulos, N. M., Hajishengallis, E., & Chavakis, T. (2016). Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss. *Seminars in immunology*, 28(2), 146–158. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.02.002>

Hikichi, M., Mizumura, K., Maruoka, S., & Gon, Y. (2019). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 17), S2129–S2140. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.43>

Hobbins, S., Chapple, I. L., Sapey, E., & Stockley, R. A. (2017). Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors?. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12, 1339–1349. <https://doi.org/10.2147/COPD.S127802>

Jasper, A. E., McIver, W. J., Sapey, E., & Walton, G. M. (2019). Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-557. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18411.1>

Javaheri, N., Matin, S., Naghizadeh-Baghi, A., Bagheri, A., Andreasian, A., & Ghobadi, H. (2020). Periodontal Status, Its Treatment Needs, and Its Relationship with Airflow Limitation and Quality of Life in COPD Patients. *The Eurasian journal of medicine*, 52(3), 259–264. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.20002>

Kahnert, K., Jörres, R. A., Behr, J., & Welte, T. (2023). The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Deutsches Arzteblatt international*, 120(25), 434–444. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.027>

Kalhan, A. C., Wong, M. L., Allen, F., & Gao, X. (2022). Periodontal disease and systemic health: An update for medical practitioners. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 51(9), 567–574. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2021503>

Kansal, H., Chopra, V., Garg, K., & Sharma, S. (2023). Role of thioredoxin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a promising future target. *Respiratory research*, 24(1), 295. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02574-4>

Kent, B. D., Mitchell, P. D., & McNicholas, W. T. (2011). Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 6, 199–208. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10611>

Kotlyarov S. (2023). The Role of Smoking in the Mechanisms of Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8725. <https://doi.org/10.3390/ijms24108725>

Kucukcoskun, M., Baser, U., Oztekin, G., Kiyan, E., & Yalcin, F. (2013). Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Journal of periodontology*, 84(7), 863–870. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120399>

Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International dental journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

Liu, J., Ouyang, Y., Zhang, Z., Wen, S., Pi, Y., Chen, D., Su, Z., Liang, Z., Guo, L., & Wang, Y. (2022). The role of Th17 cells: explanation of relationship between periodontitis and COPD?. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 71(9), 1011–1024. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01602-1>

Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26–39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>

Lopez-de-Andrés, A., Vazquez-Vazquez, L., Martinez-Huedo, M. A., Hernández-Barrera, V., Jimenez-Trujillo, I., Tapias-Ledesma, M. A., de Miguel-Diez, J., & Jimémez-García, R. (2018). Is COPD associated with periodontal disease? A population-based study in Spain. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 3435–3445. <https://doi.org/10.2147/COPD.S174898>

Madiba TK , A Bhayat . (2018). Periodontal disease - risk factors and treatment options. *South African Dental Journal* , 73(9), 571-575. <https://dx.doi.org/10.17159/2519-0105/2018/v73no9a5>

Mawardi, H. H., Elbadawi, L. S., & Sonis, S. T. (2015). Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi medical journal*, 36(2), 150–158. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.9424>

McGuinness, A. J., & Sapey, E. (2017). Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *Journal of clinical medicine*, 6(2), 21. <https://doi.org/10.3390/jcm6020021>

Mehrotra, N., & Singh, S. (2023). Periodontitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082170/>

Moghadam, S. A., Shirazaiy, M., & Risbaf, S. (2017). The Associations between Periodontitis and Respiratory Disease. *Journal of Nepal Health Research Council*, 15(1), 1–6. <https://www.nepjol.info/index.php/JNHRC/article/view/18023>

Nazir M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International journal of health sciences*, 11(2), 72–80.

Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *TheScientificWorldJournal*, 2020, 2146160.

<https://doi.org/10.1155/2020/2146160>

Parashar, P., Parashar, A., Saraswat, N., Pani, P., Pani, N., & Joshi, S. (2018). Relationship between Respiratory and Periodontal Health in Adults: A Case-Control Study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 8(6), 560–564. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_304\\_18](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_304_18)

Parker, C. M., Voduc, N., Aaron, S. D., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2005). Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *The European respiratory journal*, 26(3), 420–428.

<https://doi.org/10.1183/09031936.05.00136304>

Pathak, J. L., Yan, Y., Zhang, Q., Wang, L., & Ge, L. (2021). The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respiratory medicine*, 185, 106475.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106475>

Pietruska, M., Paniczko, A., Waszkiel, D., Pietruski, J., & Bernaczyk, A. (2006). Efficacy of local treatment with chlorhexidine gluconate drugs on the clinical status of periodontium in chronic periodontitis patients. *Advances in medical sciences*, 51 Suppl 1, 162–165.

Plataki M, Tzortzaki E, Ryttila P, Demosthenes M, Koutsopoulos A, Siafakas NM. Apoptotic mechanisms in the pathogenesis of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. (2006);1(2):161-171. doi:10.2147/copd.2006.1.2.161

Rabe, K. F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P. J., Buist, S. A., Calverley, P., Fukuchi, Y., Jenkins, C., Rodriguez-Roisin, R., van Weel, C., & Zielinski, J. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2007). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176(6), 532–555.

<https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO>

Ritchie, A. I., & Wedzicha, J. A. (2020). Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinics in chest medicine*, 41(3), 421–438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>

Rohmann, K., Tschernig, T., Pabst, R., Goldmann, T., & Drömann, D. (2011). Innate immunity in the human lung: pathogen recognition and lung disease. *Cell and tissue research*, 343(1), 167–174. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1048-7>

Saini, R., Saini, S., & Sharma, S. (2010). Periodontitis: A risk factor to respiratory diseases. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 27(3), 189.

Savale, L. & Roche, N. (2010). Prise en charge de la BPCO ; apport de l'indacatérol, *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Volume 2, Supplement 1, Pages S13-S19. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(10\)70029-X](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(10)70029-X).

Scannapieco, F. A., & Gershovich, E. (2020). The prevention of periodontal disease-An overview. *Periodontology 2000*, 84(1), 9–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12330>

Scoditti, E., Massaro, M., Garbarino, S., & Toraldo, D. M. (2019). Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients*, 11(6), 1357. <https://doi.org/10.3390/nu11061357>

Shakeel, I., Ashraf, A., Afzal, M., Sohal, S. S., Islam, A., Kazim, S. N., & Hassan, M. I. (2023). The Molecular Blueprint for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A New Paradigm for Diagnosis and Therapeutics. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2023, 2297559. <https://doi.org/10.1155/2023/2297559>

Sharma, S., Gupta, A., Verma, A. K., Pathak, A., Verma, S., Chaudhary, S. C., Kaushal, S., Lal, N., Kant, S., & Verma, U. P. (2021). Impact of Non-surgical Periodontal Therapy on Pulmonary functions, Periodontal Health and Salivary Matrix Metalloproteinase-8 of COPD Patients with Chronic Periodontitis: A Clinico-biochemical Study. *Turkish thoracic journal*, 22(4), 324–332. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2021.20096>

Shen, T. C., Chang, P. Y., Lin, C. L., Chen, C. H., Tu, C. Y., Hsia, T. C., Shih, C. M., Hsu, W. H., Sung, F. C., & Kao, C. H. (2015). Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine*, 94(46), e2047. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002047>

Shen, T. C., Chang, P. Y., Lin, C. L., Chen, C. H., Tu, C. Y., Hsia, T. C., Shih, C. M., Hsu, W. H., Sung, F. C., & Kao, C. H. (2016). Periodontal Treatment Reduces Risk of Adverse Respiratory Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity- Matched Cohort Study. *Medicine*, 95(20), e3735. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003735>

Spiropoulou, A., Zareifopoulos, N., Bellou, A., Spiropoulos, K., & Tsalikis, L. (2019). Review of the association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*, 89(1), 10.4081/monaldi.2019.1018. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1018>

Sundh, J., Tanash, H., Arian, R., Neves-Guimaraes, A., Broberg, K., Lindved, G., Kern, T., Zych, K., Nielsen, H. B., Halling, A., Ohlsson, B., & Jönsson, D. (2021). Advanced Dental Cleaning is Associated with Reduced Risk of COPD Exacerbations - A Randomized Controlled Trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 3203–3215. <https://doi.org/10.2147/COPD.S327036>

Tamiya, H., Abe, M., Nagase, T., & Mitani, A. (2023). The Link between Periodontal Disease and Asthma: How Do These Two Diseases Affect Each Other? *Journal of clinical medicine*, 12(21), 6747. <https://doi.org/10.3390/jcm12216747>

Tashkin, D. P., & Strange, C. (2018). Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy?. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, *13*, 2587–2601. <https://doi.org/10.2147/COPD.S172240>

Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, *45 Suppl 20*, S44–S67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>

Usher, A. K., & Stockley, R. A. (2013). The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil? *BMC medicine*, *11*, 241. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-241>

Verma, A. K., Pandey, A. K., Gupta, A., Verma, U. P., Kant, S., Kushwaha, R. A. S., Singh, A., Kumar, H., & Chaudhary, S. C. (2022). Periodontal status of patients with nontubercular respiratory diseases hospitalized in a tertiary care hospital. *National journal of maxillofacial surgery*, *13*(3), 437–442. [https://doi.org/10.4103/njms.njms\\_384\\_21](https://doi.org/10.4103/njms.njms_384_21)

Vitacca, M., Visca, D., & Spanevello, A. (2018). Cure correlate in Pneumologia Riabilitativa: la Riabilitazione Polmonare nelle Broncopneumopatie Croniche Ostruttive (BPCO) può trarre beneficio da un approccio multidisciplinare? [Care-Related intervention in Rehabilitative Pneumology: Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Broncopneumopathies (COPD) can benefit from a multidisciplinary approach?]. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*, *40*(1), 37–41.

Vollmer, A., Vollmer, M., Lang, G., Straub, A., Shavlokhova, V., Kübler, A., Gubik, S., Brands, R., Hartmann, S., & Saravi, B. (2022). Associations between Periodontitis and COPD: An Artificial Intelligence-Based Analysis of NHANES III. *Journal of clinical medicine*, *11*(23), 7210. <https://doi.org/10.3390/jcm11237210>

Xiong, K., Yang, P., Cui, Y., Li, J., Li, Y., & Tang, B. (2023). Research on the Association Between Periodontitis and COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, *18*, 1937–1948. <https://doi.org/10.2147/COPD.S425172>

Zeng, X. T., Tu, M. L., Liu, D. Y., Zheng, D., Zhang, J., & Leng, W. (2012). Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*, *7*(10), e46508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046508>

Zhang, Z., Liu, D., Liu, S., Zhang, S., & Pan, Y. (2021). The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *10*, 585917. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585917>

Zhou, X., Han, J., Liu, Z., Song, Y., Wang, Z., & Sun, Z. (2014). Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, *41*(6), 564–572. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12247>

Zhou, X., Wang, J., Liu, W., Huang, X., Song, Y., Wang, Z., & Jia, X. (2020). Periodontal Status and Microbiologic Pathogens in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Periodontitis: A Case-Control Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, *15*, 2071–2079. <https://doi.org/10.2147/COPD.S266612>