



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

**MURILO CÉSAR PARALUPPI**

**PERIODONTITE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.  
REVISÃO DE LITERATURA**

**PIRACICABA  
2021**

**MURILO CÉSAR PARALUPPI**

**PERIODONTITE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientador: Profa. Dra. Mabelle de Freitas Monteiro

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PELO ALUNO MURILO CÉSAR PARALUPPI E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. MABELLE DE FREITAS MONTEIRO.

PIRACICABA

2021

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

P212p Paraluppi, Murilo César, 1999-  
Periodontite em crianças e adolescentes. Revisão de literatura / Murilo César  
Paraluppi. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Mabelle de Freitas Monteiro.  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontite. 2. Crianças. 3. Prevalência. 4. Diagnóstico. I. Monteiro,  
Mabelle de Freitas, 1990-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

**Título em outro idioma:** Periodontitis in children and adolescents. Literature review

**Palavras-chave em inglês:**

Periodontitis

Children

Prevalence

Diagnosis

**Titulação:** Cirurgião-Dentista

**Data de entrega do trabalho definitivo:** 15-10-2021

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, Ângela e Nilton, e a minha namorada Gabriella, que sempre acreditaram no meu potencial e me apoiaram intensamente durante essa trajetória.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a minha família, minha mãe Ângela, meu pai Nilton, meu irmão Gustavo, meu padrinho João e minha madrinha Marisa. Muito obrigado por todo o apoio, cuidado e incentivo, sem isso eu não poderia chegar até aqui.

Agradeço também a minha namorada Gabriella por todo amor, carinho e por permanecer ao meu lado nos momentos bons e ruins, me apoiando sempre que precisei.

Agradeço a todos os meus amigos da T-61 por todos os momentos compartilhados, serei sempre muito grato por tê-los conhecido e tido a oportunidade de viver a faculdade ao lado de vocês.

Agradeço em especial aos meus amigos André e João Pedro, com que tive o prazer de morar durante os anos de graduação e compartilhar muitas lembranças, risadas e conversas das quais nunca me esquecerei.

Agradeço a Prof. Dra. Mabelle de Freitas Monteiro pela oportunidade de realizar este trabalho e pela incrível orientação. Serei sempre muito grato por toda ajuda e pelo grande conhecimento compartilhado.

Agradeço também ao Prof. Dr. Renato Corrêa Viana Casarin pela oportunidade e confiança depositada, além de todos os ensinamentos compartilhados durante a graduação.

Agradeço ao Dr. Fernando Rodrigues Pinto pelo imenso conhecimento compartilhado e por ser uma referência para mim tanto como profissional quanto como pessoa.

Agradeço, finalmente, aos docentes e funcionários da Faculdade de Odontologia de Piracicaba pela excelente formação oferecida.

A todos que participaram direta e indiretamente da minha formação como cirurgião-dentista, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória que gera reabsorção dos tecidos periodontais e leva a perda dentária se não tratada. Ainda que em menor frequência, a periodontite pode ocorrer precocemente afetando adolescentes, crianças e exibindo sinais clínicos já em dentição decídua. Nesses casos, é classificada como periodontite grau C em razão da rápida taxa de progressão. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa e reunir as informações na literatura acerca da periodontite em crianças e adolescentes, além de discutir sua patogênese e as correlações entre evidências científicas e a prática clínica. Microbiologicamente, a periodontite em indivíduos jovens é frequentemente associada ao *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, em especial ao clone JP2 (conhecido por sua maior leucotoxicidade e virulência), embora evidências mais atuais também relatem a presença de uma comunidade subgingival disbiótica. Em relação aos aspectos inflamatórios, foram identificados padrões de resposta inflamatória exacerbados em indivíduos doentes, característica frequentemente compartilhada entre familiares com e sem doença, indicando possível associação de fatores genéticos e do padrão de resposta do hospedeiro na ocorrência da doença. Estudos envolvendo famílias tem ajudado a compreender as alterações precoces associadas a doença. O diagnóstico de periodontite em crianças e adolescentes é desafiador e pouco realizado, demandando maior atenção de periodontistas e odontopediatras para sua realização em exame clínico e radiográfico criterioso. Em conclusão, a literatura ainda é escassa com relação à compreensão da patogênese e aspectos diagnósticos da periodontite em crianças e adolescentes, mas o diagnóstico precoce é fundamental para melhor tratamento e redução de sequelas da periodontite.

**Palavras-chave:** Periodontite. Criança. Prevalência. Diagnóstico.

## ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease that causes the destruction of the periodontal tissues and leads to tooth loss if untreated. Although less frequently, periodontitis can occur at early ages, affecting adolescents, children and showing clinical signs already in the primary dentition. In those cases, it is classified as grade C periodontitis due to the rapid rate of progression. This study aimed to carry out a narrative review and gather information in the literature about periodontitis in children and adolescents and discuss its pathogenesis and the correlations between scientific evidence and clinical practice. Microbiologically, periodontitis in young individuals is often associated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, especially clone JP2 (known for its greater leukotoxicity and virulence). However, more current evidence also reports the presence of a dysbiotic subgingival community. Regarding inflammatory aspects, exacerbated inflammatory response patterns were identified in diseased individuals, a characteristic often shared between family members with and without the disease, indicating a possible association of genetic factors and the host's response pattern in the disease occurrence. Studies involving families have helped to understand the early changes associated with the disease. The diagnosis of periodontitis in children and adolescents is challenging and rarely performed, demanding greater attention from periodontists and pediatric dentists for its realization in a careful clinical and radiographic examination. In conclusion, the literature is still scarce regarding periodontitis' pathogenesis and diagnostic aspects in children and adolescents. However, early diagnosis is essential for better treatment and reduction of periodontitis sequelae.

**Key words:** Periodontitis. Child. Prevalence. Diagnosis.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	12
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 Etiologia da periodontite	13
3.2 Aspectos microbiológicos	16
3.3 Aspectos inflamatórios	21
3.4 Diagnóstico e prevalência	25
4 DISCUSSÃO	28
5 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	39
Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio	39

## 1 INTRODUÇÃO

A periodontite pode ser definida, de acordo com sua classificação mais atual, como uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a um biofilme disbiótico e que causa danos aos tecidos de suporte dentais (Papapanou et al., 2018). Localmente, observa-se um desequilíbrio entre a resposta inflamatória do hospedeiro e as agressões causadas pelo biofilme disbiótico, levando ao colapso periodontal e consequente perda dos tecidos de inserção dental (Lamont et al 2018). De acordo com Eke et al. (2012), sua prevalência em adultos estadunidenses é próxima de 50%, associada positivamente ao sexo masculino e ao avanço da idade. Nesse contexto, a doença se manifesta de forma diferente entre os indivíduos, sendo subclassificada de acordo com sua severidade e taxa de progressão (Tonetti, Greenwell, Kornman, 2018).

Dentre as formas de manifestação da doença periodontal, a periodontite grau C é a que apresenta a destruição mais rápida e severa dos tecidos periodontais (Caton et al., 2018). Ela pode ocorrer em indivíduos jovens e sistemicamente saudáveis, e apresentar um padrão de destruição periodontal desproporcionalmente acelerado comparado aos níveis de acúmulo de biofilme, podendo gerar perda dentária precoce se não instituído tratamento (Armitage, 1999). Este quadro de periodontite de rápida progressão pode se iniciar precocemente, sendo também identificada em crianças e adolescências, tanto na dentição permanente quanto na decídua (Miller et al., 2018). A progressão rápida da periodontite grau C pode se relacionar com inúmeros fatores locais, como presença e qualidade do biofilme dental e padrão de resposta inflamatória alterada no periodonto, fatores genéticos, ambientais e comportamentais, dificultando a compreensão e manejo adequado desta doença.

Devido ao início da doença estar associado ao acúmulo de biofilme, diversos estudos realizaram avaliações microbiológicas em pacientes com periodontite correlacionando algumas espécies bacterianas à maior taxa de progressão da doença. Segundo Haubek et al. (2010), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), mais importante o clone JP2, foi indicado como o principal patógeno associado ao surgimento e evolução da Periodontite Agressiva,

agora descrita como Periodontite grau C em indivíduos jovens. Outros estudos observaram, adicionalmente, que a espécie *Porphyromonas gingivalis* (Pg) é mais prevalente e está presente em maiores concentrações em indivíduos acometidos pela forma mais agressiva da periodontite (Casarin et al., 2010).

Além de questões microbiológicas, avaliar o componente resposta do hospedeiro é extremamente importante para entender o aparecimento da doença, principalmente em perfis de doença com rápida progressão, na qual a resposta inflamatória ao desafio microbiano e questões genéticas se mostram ainda mais importantes (Loos et al., 2015). Nessa linha, já foram demonstradas, por exemplo, alterações inflamatórias importantes em pacientes jovens com periodontite. Shaddox et al. (2010) observaram maior expressão de citocinas pró-inflamatórias em pacientes diagnosticados com LAgP, sendo essa característica também parcialmente apresentada por seus irmãos saudáveis, reforçando a importância da resposta inflamatória e associações genéticas na patogênese da doença. Em adição, foi identificado que pacientes com este perfil inflamatório (“hiper-responsivo”) apresentam pior resposta ao tratamento periodontal quando comparado a indivíduos com perfil inflamatório menos responsivo (Allin et al., 2016). No entanto, o tratamento mostra-se capaz de modular o perfil inflamatório “hiper-responsivo” a curto prazo (3 a 6 meses), o que reforça sua importância no manejo da doença nessa população (Shaddox et al., 2013).

Outro fator importante na caracterização da periodontite grau C de rápida progressão em indivíduos jovens é a agregação familiar (Armitage, 1999; Meng., et al 2011; Michalowicz et al., 2010). Ela ocorre pelo acúmulo de fatores de susceptibilidade dentro de uma mesma família, podendo envolver a presença de uma microbiota específica em pacientes periodontais (Haubek et al., 2010) e a transmissão vertical de patógenos periodontais aos seus descendentes (Van Winkelhoff e Boutaga, 2005; Monteiro et al., 2021), fatores comportamentais, uma alteração da resposta inflamatória e o compartilhamento de fatores genéticos (Loos et al., 2015; Meng et al., 2011) que podem favorecer o aparecimento da doença. Nesse sentido, estudos em famílias tem demonstrado que crianças descendentes de pacientes periodontais apresentam alterações clínicas (Monteiro et al., 2015; 2021) microbiológicas (Monteiro et al., 2014; 2015; 2021) e inflamatórias (Monteiro et al., 2020) precocemente, que

podem representar fatores de susceptibilidade importantes dentro da família e e aumentar o risco para desenvolver periodontite desde a infância/adolescência.

Em contrapartida, no que diz respeito à manifestações clínicas e a repercussão longitudinal destas alterações, poucos estudos foram realizados e pouco se sabe acerca da prevalência de perda de suporte periodontal em crianças e adolescentes e quais fatores interferem ou favorecem no seu surgimento (Albandar e Tinoco, 2002; Shaddox e Miller, 2016). Dessa forma, salienta-se a necessidade de discutir sobre as evidências atuais relacionadas à periodontite em crianças e adolescentes e suas repercussões clínicas.

## **2 PROPOSIÇÃO**

O estudo tem como objetivo reunir as informações existentes sobre a periodontite em crianças e adolescentes, além de discutir sobre as implicações clínicas destas evidências.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Etiologia da periodontite

De maneira geral, periodontite é tida como uma doença crônica e inflamatória resultante de uma infecção polimicrobiana complexa. A perturbação constante da homeostase entre a microbiota subgengival e a defesa do hospedeiro inicia, como consequência, um processo de reabsorção dos tecidos periodontais que caracteriza a doença clinicamente (Sanz e Van Winkelhoff, 2011). No que diz respeito à etiologia da doença, inúmeros aspectos associados aos indivíduos fazem com que ela se apresente de maneiras clinicamente distintas entre si, sendo classificada, adicionalmente, como uma doença multifatorial. Nesse sentido, fatores como genética e padrões de resposta inflamatória e imunológica são capazes de modular a expressão da periodontite (Van Dyke e Loos, 2020).

De acordo com Lang e colaboradores (2009), a gengivite sempre precede a periodontite. Sendo assim, o estabelecimento e a manutenção de um biofilme organizado e capaz de interromper a homeostase local é fator fundamental para que o processo de doença se inicie. Além disso, os autores Schätzle et al. (2004) demonstraram num estudo longitudinal realizado em homens noruegueses que diferentes níveis de severidade de gengivite implicam em diferentes riscos de desenvolvimento de perda dentária: dentes acometidos continuamente por inflamação gengival apresentaram risco 46 vezes maior de serem perdidos quando comparados a dentes circundados por gengiva saudável. A partir dessa observação, foi possível inferir que inflamação gengival é um fator de risco para perda dentária.

A partir do estabelecimento de uma gengivite, mudanças ambientais provenientes da resposta inflamatória do hospedeiro e/ou do metabolismo bacteriano podem favorecer espécies bacterianas potencialmente patogênicas em detrimento de outras espécies, desencadeando a quebra da homeostase local (Sanz e Van Winkelhoff, 2011). Como consequência, o biofilme supragengival e a inflamação tecidual podem se estender em direção subgengival e forçar a migração apical da margem do epitélio juncional, formando a bolsa periodontal (Bosshardt, 2018). No ambiente subgengival as condições se tornam ainda mais favoráveis ao crescimento de patógenos periodontais: baixa saturação de O<sub>2</sub>, pH alcalino e impossibilidade de

higienização do hospedeiro fazem com que bactérias gram-negativas, anaeróbias obrigatórias e proteolíticas possam crescer em um biofilme complexo e organizado. Em seguida, bactérias do complexo vermelho (*P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*) e outras espécies associadas a um biofilme mais patogênico associadas ao epitélio da bolsa periodontal utilizam de seus fatores de virulência para inibir e manipular o sistema imunológico do hospedeiro a seu favor. Dentre outros mecanismos, tais espécies fazem com que linfócitos T auxiliares estimulem a ativação de linfócitos B que produzem RANKL, ativam osteoclastos e geram reabsorção óssea, além de produzir complexos imunes que favorecem a inflamação tecidual e intensificam o processo reabsortivo.

Entretanto, torna-se importante salientar que a transição da doença de gengivite para periodontite nem sempre se concretiza. No estudo realizado por Løe et al. (1986), uma população de plantadores de chá originária do Sri Lanka e sem qualquer acesso a meios convencionais de higiene oral foi acompanhada por 15 anos e, como esperado, a população apresentava altos níveis de acúmulo de biofilme e cálculo dentário, acompanhados em todos os casos por inflamação gengival. Ao avaliar a progressão de doença periodontal, foram observados indivíduos com periodontite de rápida progressão (8%), periodontite de progressão moderada (81%) e indivíduos sem progressão de doença, apenas com gengivite (11%). Conclui-se, então, que nem toda gengivite persistente evolui para periodontite e que o biofilme, apesar de ser um importante fator etiológico da doença, não é o único determinante para seu desenvolvimento (Løe et al., 1986).

Além do biofilme bacteriano, fatores modificadores adquiridos e do meio ambiente podem favorecer o aparecimento de sinais clínicos de início e progressão da periodontite (Page e Kornman, 1997). O tabagismo, tido como um fator de risco comportamental, predispõe indivíduos a maiores índices de perda óssea alveolar (Nociti et al., 2015) e apresenta relação dose-dependente entre fumo e severidade da doença periodontal (Albandar, 2002). Adicionalmente, vasta literatura descreve a diabetes mellitus como fator de risco sistêmico no desenvolvimento de periodontite. Segundo Emrich (1991), indivíduos acometidos pela doença apresentam o triplo de chance de desenvolver doença periodontal. Outras condições como estresse, obesidade e síndrome metabólica vêm sendo associadas ao desenvolvimento de periodontite, mas ainda carecem de estudos longitudinais para serem classificados

como fatores de risco. Atualmente, estas condições são consideradas indicadores de risco.

De acordo com Susin e colaboradores (2014), a prevalência de periodontite agressiva varia entre continentes e etnias, sendo a doença detectada em 0,3 a 5,5% das crianças e adolescentes brasileiros avaliados, número consideravelmente maior que o encontrado na população europeia (0,1-0,5%), a qual é predominantemente caucasiana. Entretanto, crianças e adolescentes sistemicamente saudáveis e sem hábitos nocivos ao periodonto podem apresentar, em menor prevalência, perda de suporte periodontal de maneira precoce (Wylleman et al., 2020). Esses casos, quando não associados a condições locais específicas (como por exemplo, restaurações extensas ou em excesso, problemas exododônticos), costumam indicar a presença de periodontite de rápida progressão, definida como periodontite grau C de acordo com a nova classificação (Caton et al., 2018).

Dentre as características da periodontite grau C, a agregação familiar é bastante representativa. Estudos variados relataram múltiplos casos de doença dentro de uma mesma família, sendo os indivíduos comumente afetados por padrões de perda de suporte periodontal semelhantes entre si (Butler, 1969; Baer, 1971; Michalowicz et al., 2000). Segundo Meng et al. (2011), aproximadamente 40-50% dos filhos de indivíduos afetados desenvolvem periodontite de rápida progressão e severidade, podendo esse número ser ainda maior de acordo com outros estudos (Meng et al., 2011). Este acúmulo de casos em uma mesma família ocorre pelo acúmulo de fatores de susceptibilidade entre indivíduos que podem estar relacionados com fatores microbiológicos, transmissão vertical de microrganismos, compartilhamento de fatores comportamentais e do padrão de resposta inflamatória e fatores genéticos (Haubek, 2010; Monteiro et al., 2020; Monteiro et al., 2021). Estes fatores de susceptibilidade, apesar de estarem sempre presentes e influenciando conjuntamente a progressão e severidade da doença, contribuem com a patogênese da periodontite de maneira diferente entre os indivíduos. Neste sentido é sugerido que quando pacientes ainda muito jovens são diagnosticados com doença periodontal com altas taxas de progressão, fatores genéticos e associados à família tendem a ter uma contribuição mais importante no desenvolvimento da doença. Em contrapartida, fatores ambientais, estilo de vida e doenças sistêmicas tendem a apresentar maior

significância em casos de periodontite crônica em pacientes de idade mais avançada, e em casos com menores taxas de progressão (Loos et al., 2015).

Dessa forma, em razão do perfil demasiadamente destrutivo da doença e da dificuldade de realizar diagnóstico precoce nessa população, torna-se importante discutir sobre as características que podem influenciar sua progressão o perfil de resposta inflamatória e características microbiológicas dos indivíduos associadas a essa condição.

### **3.2 Aspectos microbiológicos**

Em 1999, Lang et al. reportaram num consenso que proporções elevadas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e, em alguns casos, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) eram típicas de indivíduos acometidos por Periodontite agressiva (agora, periodontite grau C). Para que essa relação fosse estabelecida, estudos preliminares tiveram um papel fundamental ao levantar informações acerca do comportamento desses microrganismos. Socransky (1979) relatou que o *A. actinomycetemcomitans* era encontrado em maiores proporções em indivíduos jovens com grande destruição periodontal, salientando também sua capacidade de produzir toxinas leucotóxicas potencialmente patogênicas e a possibilidade de ser um microrganismo diretamente associado ao início e progressão da periodontite. Assim, múltiplos estudos foram realizados no intuito de elucidar os eventos microbiológicos relacionados à patogênese da doença e novos dados foram obtidos.

Em razão de afetar indivíduos ainda na primeira e segunda décadas de vida, o estudo da forma de aquisição de periodontopatógenos é fundamental. Num estudo feito por Asikainen et al. (1996), foram encontrados genótipos iguais de *A. actinomycetemcomitans* entre membros familiares em 11 de 12 famílias estudadas, sugerindo que a transmissão acontece dentro do núcleo familiar. Nessa linha, de acordo com Van Winkelhoff e Boutaga (2005), quando crianças são portadoras de *A. actinomycetemcomitans*, é comum que pelo menos um dos pais (ou ambos) também seja portador de *A. actinomycetemcomitans* de mesmo genótipo. Por essa razão, é possível assumir que o microrganismo presente na criança tem altas chances de ter sido transmitido verticalmente pelos pais. Baseado na identificação de genótipos

idênticos em pais e filhos, a frequência de transmissão vertical de *A. actinomycetemcomitans* é estimada entre 30% e 60% (Van Winkelhoff e Boutaga, 2005).

Nesse contexto, no estudo de Monteiro et al. (2014) foram identificados maiores níveis de *A. actinomycetemcomitans* na saliva de crianças filhas de pais acometidos pela doença, um reconhecido patógeno associado a formas severas de periodontite. Posteriormente, nesta mesma população, Monteiro et al. (2015) avaliaram o biofilme bacteriano e constataram novamente a presença de *A. actinomycetemcomitans*, associando esta condição a piores parâmetros clínicos periodontais. Assim, é possível que a presença desse microorganismo na saliva e biofilme sejam parcialmente responsáveis pelo maior risco de desenvolver a doença apresentado por crianças filhas de pais doentes.

No que diz respeito a transmissão vertical de microrganismos, um recente estudo realizado por Monteiro et al. (2021) trouxe novas informações à discussão. Nesta avaliação, foi demonstrado que a colonização oral de crianças é importantemente influenciada pela microbiota parental, sendo o impacto ainda mais expressivo quando os pais apresentam histórico de periodontite. Essas crianças filhas de pais acometidos por doença periodontal são colonizadas precocemente por microrganismos reconhecidamente associados à doença periodontal, caracterizando um biofilme disbiótico e potencialmente patogênico mesmo antes do estabelecimento da periodontite. Interessantemente, mesmo após 3 meses de controle profissional de biofilme e melhoria das condições clínicas periodontais, mudanças significativas no microbioma subgengival não foram observadas. Portanto, em adição à transmissão vertical de periodontopatógenos demonstrada, destaca-se a resiliência à mudança da microbiota disbiótica estabelecida e a dificuldade de promover a recolonização do microbioma por microrganismos associados a saúde periodontal (Monteiro et al, 2021).

Entretanto, a aquisição ou presença de microrganismos patogênicos na composição do microbioma não se mostra suficiente para que o indivíduo desenvolva doença, dada a complexidade de sua etiologia e aspectos relacionados à relação hospedeiro-patógeno. Nesse contexto, a fim de ampliar o conhecimento microbiológico da periodontite em populações jovens, é importante compreender o

potencial de diferentes espécies e diferentes genótipos de *A. actinomycetemcomitans*, até o momento tido como um potencial “patógeno chave” para a periodontite de rápida progressão em indivíduos jovens, em estimular diferentes padrões de resposta tecidual e favorecer a quebra da homeostase local e iniciar o processo de doença (Fine et al., 2019).

Em 1994, Brogan e colaboradores identificaram o genótipo JP2 como sendo um clone altamente virulento de *A. actinomycetemcomitans*. Este é caracterizado por uma deleção do par de base 530 (530-bp) na região promotora do operon *ltx*. O clone JP2 apresentava, quando comparado aos demais genótipos de *A. actinomycetemcomitans*, um alto potencial leucotóxico que poderia estar relacionado com sua patogenicidade (Brogan et al., 1994).

O clone JP2 de *A. actinomycetemcomitans* foi identificado, anos depois, como sendo altamente prevalente em populações originárias do norte do continente africano (Haubek et al. 1996, 1997). Posteriormente, a maior presença desse genótipo foi associada positivamente à maior prevalência de periodontite em crianças e adolescentes (Haubek et al., 2001) e a estágios mais avançados da doença, quando comparado a indivíduos que não apresentavam esse genótipo (Haubek et al., 2002). No entanto, somente estudos transversais não eram suficientes para o estabelecimento de uma relação causal. Assim, estudos longitudinais foram realizados com essa população.

Em Haubek et al. (2004), foi realizada avaliação após 2 anos do estudo base (Haubek, 2001). Como resultado, foi observada perda de inserção periodontal consideravelmente maior em pacientes portadores do clone JP2 de *A. actinomycetemcomitans*, quando comparados a pacientes portadores de *A. actinomycetemcomitans* não-JP2 ou indivíduos sem a presença de *A. actinomycetemcomitans*. Neste estudo, a média de perda de inserção periodontal em pacientes não-JP2 e negativos para o *A. actinomycetemcomitans* foi estatisticamente equivalente. Foi possível concluir então, que a presença do clone JP2 realmente está associada a um risco aumentado de progressão da doença. No entanto, como no estudo base já havia indivíduos com presença de doença, a relação causal da presença de *A. actinomycetemcomitans* com o início da periodontite ainda não pôde ser estabelecida.

Assim, Haubek et al. (2008) realizaram um estudo longitudinal para estimar a perda de inserção periodontal em função da presença do clone JP2 de *A. Actinomycetemcomitans* ao longo dos anos, desta vez avaliando indivíduos inicialmente saudáveis com o objetivo de obter uma relação causal a respeito do início da doença. Na avaliação microbiológica, foram comparadas as crianças que possuíam ambos os clones JP2 e não-JP2 com as que apresentavam somente um dos genótipos e com as consideradas negativas para *A. actinomycetemcomitans*. Como resultado, foram observados índices de perda de inserção consideravelmente maiores em pacientes positivos para o clone JP2, quando comparados às crianças que possuíam somente um clone não-JP2 ou negativas para *A. actinomycetemcomitans*. Interessantemente, pacientes que possuíam o clone JP2 sozinho, sem a presença de genótipos não-JP2, apresentaram maiores índices de perda de inserção quando comparados aos indivíduos positivos para ambos os genótipos de *A. actinomycetemcomitans*, sugerindo possível competição entre os clones de pelo nicho ecológico e consequente redução da atuação do clone JP2, que é reconhecidamente mais patogênico. Pôde-se concluir, portanto, que a presença do clone JP2 de *A. actinomycetemcomitans* pode ser considerada um importante agente etiológico da periodontite que ocorre em crianças em adolescentes (Haubek et al., 2008).

A presença de clones JP2 de *A. actinomycetemcomitans* não está, no entanto, restrita à região Norte da África. De maneira semelhante ao estudo realizado por Haubek et al. (2008) numa população de adolescentes do Marrocos, Aberg e colaboradores (2014) avaliaram a presença de *A. actinomycetemcomitans* em jovens de Gana, país localizado na região Oeste do continente africano. A partir desse estudo, foi constatado que, assim como na população marroquina, clones JP2 de *A. actinomycetemcomitans* estavam presentes nas crianças de Gana e associados a um maior risco de desenvolver perda de inserção periodontal. Ademais, quando comparados os riscos de desenvolver perda de inserção entre crianças de escolas públicas e privadas, observou-se significativo menor risco em crianças que estudam em escolas privadas. Esse fato indica que a classe social pode ser um fator relevante no estudo da doença periodontal, mas estudos longitudinais serão responsáveis por elucidar o impacto dessas condições no risco de desenvolver doença (Aberg et al., 2014).

Em sua maioria, estudos dos genótipos altamente leucotóxicos de *A. actinomycetemcomitans* avaliaram populações do continente africano, uma vez que a presença endêmica do clone JP2 na região favorece a obtenção de dados. Entretanto, a presença do clone JP2 de *A. actinomycetemcomitans* em vários outros continentes e regiões já foi ilustrada (Haubek et al., 1997). Foi identificada, além de Marrocos e Gana, presença numerosa de clones JP2 de *A. actinomycetemcomitans* em países como Argélia, Ilhas do Cabo Verde e em populações Afro-Americanas, incluindo a população brasileira (Haubek et al., 1997; Cortelli et al., 2003). Esses dados indicam a associação do surgimento do clone JP2 na África e sua disseminação mundial por meio da migração da população africana para outros continentes. Em 2007, a fim de elucidar esses eventos, Haubek e colaboradores identificaram, por meio de estudos detalhados das mutações dos clones JP2, que este provavelmente surgiu na região mediterrânea do continente africano e se disseminou para a região Oeste da África, sendo transferido para a América nas viagens transatlânticas no período de escravidão (Haubek et al., 2007). Nesse contexto, o entendimento do processo de disseminação geográfica do clone JP2 e o conhecimento de sua origem mostraram-se fundamentais para entender a diferente prevalência da doença dentre as populações ao redor do mundo.

Com o objetivo de caracterizar microbiologicamente a doença em outra região, Shaddox et al. (2012) avaliaram, num estudo transversal, crianças Afro-Americanas da Flórida (EUA) diagnosticadas com Periodontite Agressiva Localizada (LAGP), seus irmãos saudáveis e outras crianças saudáveis sem relação familiar. Em conformidade com estudos anteriores, a espécie *A. actinomycetemcomitans* foi fortemente associada à doença. Ademais, foi observado que o *A. actinomycetemcomitans* era mais presente em sítios que apresentavam a doença em relação a sítios saudáveis, sendo esse um achado interessante uma vez que a doença também se apresenta de maneira localizada (Shaddox et al., 2012). Adicionalmente, algumas espécies e gêneros bacterianos, como *Selenomonas sp.*, *Veillonella sp.* e *Streptococcus sp.*, foram associados positivamente a sítios saudáveis, sendo encontradas tanto em maior quantidade como em maior proporção. Os autores destacam, nesse contexto, que a maior presença destas espécies no ambiente subgengival pode exercer um papel protetor, assim como a identificação dessas espécies pode ser utilizada para estimar a resposta de pacientes após tratamento

periodontal. No entanto, estudos longitudinais direcionados a esses aspectos são necessários para validar essas informações (Shaddox et al., 2012).

Apesar de o *A. actinomycetemcomitans* estar reconhecidamente relacionado à Periodontite Agressiva Localizada (LAgP) em crianças afro-americanas, somente sua presença no ambiente subgengival não garante que a doença ocorra no futuro. Nesse sentido, Fine et al. (2013) realizaram um estudo longitudinal nessa população, acompanhando longitudinalmente a microbiota de adolescentes inicialmente sem doença. Foram feitas correlações entre a ocorrência de perda óssea e a presença do *A. actinomycetemcomitans* isolado e em associação com outros microrganismos. Interessantemente, quando identificados num mesmo sítio, um consórcio de três microrganismos (*A. actinomycetemcomitans*, *S. parasanguinis* e *F. alocis*) representaram 99% de chance de desenvolver perda óssea no futuro, contra 62% nos casos em que o *A. actinomycetemcomitans* estava presente de maneira isolada no sítio analisado. Estes achados mostram que a detecção de *A. actinomycetemcomitans*, *S. parasanguinis* e *F. alocis* num mesmo sítio indica futuros sítios de perda óssea associados a um quadro de LAgP. Estas informações, após confirmadas por outros estudos, podem favorecer o diagnóstico precoce da periodontite e a instituição de tratamentos personalizados, além de permitir a realização de predição de risco em crianças e adolescentes.

### 3.3 Aspectos inflamatórios

A presença de um biofilme patogênico é reconhecidamente um importante fator que predispõe um indivíduo a desenvolver periodontite. No entanto, nota-se diferenças na resposta do hospedeiro em diferentes pacientes frente a um desafio bacteriano semelhante, alguns apresentando, por exemplo, maiores níveis de inflamação em relação a outros (Meng et al., 2007). Nesses casos, é possível que este comportamento esteja associado a um fenótipo “hiper-responsivo” do indivíduo, caracterizado por uma resposta inflamatória aumentada frente à estimulação por Toll-like receptors (TLR), importante coadjuvante da imunidade inata do organismo. Curiosamente, apesar de as respostas imunológica e inflamatória terem como objetivo combater os patógenos e proteger o hospedeiro, a excessiva resposta inflamatória

pode provocar reabsorção óssea e perda de inserção periodontal de maneira acelerada.

No contexto da periodontite, as citocinas possuem um papel fundamental tanto na modulação da homeostase local quanto nos processos inflamatórios que atuam na defesa local. (Pan et al., 2019). As citocinas interagem entre si e com outras células do sistema imunológico do indivíduo de maneira extremamente complexa, a qual ainda não é completamente compreendida. No entanto, algumas citocinas são reconhecidas como pró-inflamatórias, como as das famílias IL-1, IL-6 e TNF, secretadas pelas células do hospedeiro mediante estímulo de patógenos locais. Estas citocinas, juntamente a neutrófilos e células do sistema imunológico, podem estimular a diferenciação de osteoclastos e provocar reabsorção dos tecidos periodontais (Pan et al., 2019).

A periodontite grau C (estudada nas últimas décadas como Periodontite Agressiva) tem como característica, além da rápida progressão da perda de inserção periodontal, a agregação familiar (Caton et al., 2018). Nesse sentido, a transmissão vertical de periodontopatógenos apresenta-se como um possível agente responsável pela recorrência de casos dentro de uma mesma família. Em adição, estudos indicam que o perfil de resposta inflamatória de indivíduos doentes pode ter ligação genética e se apresentar de maneira semelhante entre seus familiares, tornando-os possivelmente mais susceptíveis à doença. Assim, salienta-se a necessidade de avaliar as respostas inflamatória e imunológica desses indivíduos frente a um desafio bacteriano, relacionando-a com a ocorrência e progressão da doença. Nesse contexto, Monteiro et al. (2020) compararam o perfil inflamatório de indivíduos diagnosticados com Periodontite Agressiva Generalizada (GAgP) com o de indivíduos saudáveis e seus respectivos filhos. Como resultado, crianças e pais de famílias com GAgP apresentaram níveis reduzidos de IL-10 e IFN- $\gamma$  e proporções reduzidas de IFN- $\gamma$ /IL-4 e IL-10/IL1- $\beta$  quando comparados aos níveis de famílias saudáveis. Estas alterações, por estarem associadas positivamente a uma maior profundidade de sondagem, sugerem a importância do perfil inflamatório na susceptibilidade de desenvolver a doença (Monteiro et al., 2020).

Conhecendo a importância da resposta inflamatória na patogênese da doença, Shaddox et al. (2010) avaliaram a presença de um perfil “hiper-responsivo”

em crianças Afro-Americanas diagnosticadas com Periodontite Agressiva Localizada (LAgP) e compararam suas características às apresentadas por seus irmãos e indivíduos saudáveis não relacionados. Neste estudo, amostras de sangue foram coletadas e estimuladas com TLR2 e TLR4. Posteriormente, os níveis de citocinas e quimiocinas inflamatórias foram quantificados e analisados com o objetivo de caracterizar o perfil inflamatório dos participantes. Como resultado, foram encontrados níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias nas crianças acometidas por LAgP quando comparadas aos indivíduos saudáveis do grupo controle. Interessantemente, foram identificados nos irmãos saudáveis dos pacientes com LAgP níveis de citocinas aumentados quando comparados aos do grupo controle (crianças saudáveis não-relacionadas) e níveis atenuados quando comparados ao grupo de crianças com LAgP. Dessa forma, sugere-se que o fenótipo “hiper-responsivo” está possivelmente relacionado com fatores genéticos, uma vez que indivíduos irmãos de pacientes doentes, mesmo sem doença, apresentaram níveis de resposta inflamatória aumentados. Em suma, observou-se que o perfil inflamatório “hiper-responsivo” apresentado pelos pacientes com LAgP pode contribuir para uma resposta inflamatória exacerbada e eventual destruição dos tecidos periodontais (Shaddox et al., 2010).

Apesar dos conhecimentos obtidos em relação à “hiper-responsividade” apresentada por alguns indivíduos, o efeito do tratamento periodontal sobre esta característica ainda não era conhecido. Por essa razão, Shaddox e colaboradores (2013) realizaram um estudo com o fim de avaliar ao longo de 12 meses a resposta inflamatória induzida por LPS após o tratamento periodontal em crianças com LAgP. Como resultado, o tratamento resultou em melhoras significantes dos parâmetros clínicos periodontais. Houve redução de bolsas profundas e ganho de inserção periodontal, permanecendo estáveis ao longo dos 12 meses de acompanhamento. Foi identificada redução da “hiper-responsividade” após o tratamento, a qual foi positivamente relacionada à melhora dos parâmetros clínicos. Os resultados da modulação da resposta inflamatória são representados por uma diminuição da expressão da maioria das citocinas inflamatórias, principalmente nos 3 meses iniciais. Aos 12 meses, um efeito rebote foi observado e algumas citocinas apresentaram aumento. Assim, o tratamento foi considerado efetivo na modulação parcial da

resposta ao LPS e foi associado à melhora nos parâmetros clínicos (Shaddox et al., 2013).

Posteriormente, em complemento aos estudos citados até o momento, Allin et al. (2016) buscaram avaliar se a intensidade da resposta ao LPS teria efeito nos resultados do tratamento periodontal. Para isso, uma população de 60 crianças com LAgP foram selecionadas e divididas em 3 grupos de acordo com o nível de expressão de citocinas inflamatórias. Foi constatado, então, que os pacientes pertencentes ao grupo associado a menor resposta inflamatória ao LPS apresentavam melhor evolução após o tratamento quando comparados aos grupos de resposta intermediária e de maior resposta ao LPS. Dessa forma, destaca-se que um perfil inflamatório “hiper-responsivo” pode contribuir para a destruição dos tecidos periodontais (Shaddox et al., 2010) e está relacionado a piores respostas ao tratamento periodontal (Allin et al., 2016).

Em sintonia com os estudos citados a respeito dos aspectos inflamatórios da doença, Van Dyke e Sima (2020) sugerem uma nova visão da patogênese da periodontite centrada no processo inflamatório do indivíduo. Segundo os autores, a periodontite é um exemplo de doença inflamatória que é caracterizada, pelo menos parcialmente, por uma falha na resolução de um processo inflamatório que, após se tornar crônico, promove mudanças ambientais favoráveis ao desenvolvimento de uma disbiose. Sendo assim, alterações no processo de defesa do hospedeiro seriam o ponto central no desenvolvimento da periodontite e precederiam alterações microbiológicas e o colapso periodontal. Estudos em modelos animais e humanos nos quais a modulação da inflamação é capaz de reverter a disbiose local (Lee et al., 2016; Nibali et al., 2011) e a falta de evidências sólidas de que o crescimento exacerbado de periodontopatógenos precede o processo inflamatório patogênico (Yost et al., 2015) sustentam a hipótese centrada na resposta inflamatória do indivíduo proposta pelos autores (Van Dyke e Sima, 2020).

Invariavelmente, o início do processo de doença baseado na resposta inflamatória depende que o indivíduo apresente características específicas que o tornem susceptível a isso. Como descrito por Loos e colaboradores, indivíduos jovens que apresentem periodontite de rápida progressão apresentam uma contribuição do componente genético e de susceptibilidade individual importante para o

desenvolvimento da doença e maior do que fatores ambientais e comportamentais (Loos et al., 2015). Assim, é possível sugerir que estas crianças possam ser mais susceptíveis à doença por terem herdado características de resposta inflamatória alterada de seus pais. A presença destas alterações inflamatórias em famílias afetadas pela doença foi constatada por Monteiro et al. (2020), estudo no qual foram identificados níveis alterados de citocinas inflamatórias em adultos com GAgP e em seus filhos quando comparados aos parâmetros encontrados em famílias saudáveis. Em adição, num estudo realizado na mesma população, Monteiro et al. (2021) identificou semelhanças entre as microbiotas de pais com GAgP e seus filhos, além de ressaltar a resiliência à mudança da microbiota uma vez estabelecida. Essas características, juntamente às alterações dos níveis inflamatórios descritas (Monteiro et al., 2020), foram identificadas de maneira precoce, isto é, em indivíduos ainda sem sinais clínicos de doença, o que representa um forte indicativo da hereditariedade da doença e da maior susceptibilidade genética e/ou ambiental à qual estes indivíduos estão submetidos. Entretanto, ainda são necessários estudos para desvendar quais fatores inflamatórios /microbiológicos teriam preponderância no início deste processo.

### **3.4 Diagnóstico e prevalência**

A busca pelo diagnóstico da periodontite em crianças é fator fundamental para que o tratamento correto seja instituído precocemente e maiores danos no futuro sejam evitados. Em razão de a prevalência de periodontite nessa população ainda não ser bem definida (Albandar e Tinoco, 2002) e tida como baixa, é comum que cirurgiões-dentistas não busquem por alterações periodontais em crianças. Em adição, o comportamento dinâmico dos tecidos periodontais nos processos de erupção e esfoliação dentários tornam o diagnóstico ainda mais desafiador (Miller et al., 2018).

De acordo com Susin e colaboradores (2014), a prevalência de periodontite agressiva parece variar de acordo com a região geográfica e a proporção de entre grupos étnicos que ocupam a região. Nesse contexto, estudos mostram de maneira consistente a maior prevalência da doença em populações africanas e seus descendentes, variando entre 1% e 5%. Em contraste, a prevalência da doença em

populações caucasianas é consideravelmente menor, variando entre 0,1% e 0,5% (Susin et al., 2014). A predição por regiões específicas também pode ser observada, como observado por Haubek et al. (2008) numa população do Marrocos, consideravelmente mais afetada que outras regiões estudadas. Algumas populações, entretanto, são compostas por grande diversidade racial, como é o caso de países da América do Sul. Por essa razão, estimar a prevalência da doença torna-se uma tarefa pouco previsível, sendo necessários estudos específicos nessa população, até o momento escassos na literatura.

Recentemente, um estudo de Wylleman et al. (2020) avaliou a prevalência de reabsorção óssea radiográfica em dentição decídua em crianças belgas. O estudo utilizou de radiografias interproximais para a avaliação da integridade óssea interproximal, considerando um limite de normalidade de 2mm de distância entre a junção cimento-esmalte (JCE) e a crista óssea alveolar (COA). Como esperado numa população caucasiana, a prevalência de perda óssea radiográfica foi baixa, sendo encontrada em 0,7% das crianças avaliadas (idade média de 6 anos). Ainda, em 81% destes casos existiam fatores locais como cáries, restaurações e/ou problemas pulpares associados ao sítio de perda óssea, indicando que a prevalência de perda óssea representativa de um início de periodontite foi ainda menor nesta população.

Em outro estudo, Miller e colaboradores (2018) realizaram uma avaliação em população jovem afro-americana com o objetivo de caracterizar clinicamente a Periodontite Agressiva Localizada (LAGP) em dentição decídua. Foram selecionados 176 indivíduos tendo entre 5 e 25 anos previamente diagnosticados com a doença, dos quais 49 possuíam radiografias obtidas em dentição decídua em boas condições para análise. Dentre estes, apenas 33 pacientes apresentavam sinais claros e suficientes de perda óssea para a avaliação (distância entre JCE e COA >2mm localizada em molares decíduos e/ou incisivos; bolsa periodontal >4mm; perda de inserção  $\geq$ 2mm). Dessa forma, a partir de uma avaliação retrospectiva, foram identificados casos com sinais radiográficos de perda óssea ainda em dentição decídua em pacientes diagnosticados com LAGP somente anos mais tarde, já na dentição permanente. Esses achados indicam que a doença pode apresentar sinais clínicos passíveis de serem diagnosticados ainda em dentição decídua, quando os danos causados pela doença ainda são menores e o tratamento mais previsível (Miller et al., 2016). Este é um ponto fundamental quando se trata de doença periodontal em

crianças que é muitas vezes subdiagnosticada pela falta de olhar mais cuidadoso para doença periodontal clínica e radiográfica em crianças e adolescentes.

## 4 DISCUSSÃO

Até o momento, a patogênese da periodontite num contexto geral ainda não é totalmente conhecida. Os papéis de características genéticas do indivíduo, de seu perfil inflamatório e de suas características microbiológicas se associam e são influenciadas por fatores ambientais, gerando uma rede complexa de alterações na qual é difícil estabelecer a cronologia dos acontecimentos necessários para o início da doença. O que frequentemente se observa são alterações a nível inflamatório e microbiológico em pacientes que já apresentam periodontite, não sendo possível compreender quais são os fatores relacionados ao início e progressão da doença. Para isso, será necessária a realização de mais estudos centrados nos indivíduos, avaliando-os longitudinalmente desde o mais cedo possível e buscando por biomarcadores de doença, quando processos patológicos usualmente ainda estão ausentes.

Uma vez que estes fatores ainda não foram identificados, é importante focar no diagnóstico clínico de perda de inserção o mais cedo possível para reduzir os danos causados pela destruição tecidual. Entretanto o diagnóstico de doença periodontal em crianças e adolescentes é usualmente subestimado pela ausência de exame periodontal, e a presença de periodontite é apenas diagnosticada na idade adulta quando as perdas já estão em um estágio avançado. Com o objetivo contornar estas limitações, estratégias personalizadas de avaliação de risco e diagnóstico podem ser empregadas nos atendimentos clínicos tanto por periodontistas quanto odontopediatras. Uma vez que o histórico periodontal familiar é reconhecido por aumentar as chances de um indivíduo desenvolver a doença, o questionamento aos responsáveis da criança a respeito destas condições (Shaddox e Miller, 2016), assim como a avaliação de familiares de pacientes já diagnosticados (Monteiro et al, 2021), pode trazer informações importantes ao caso. Ademais, múltiplas radiografias interproximais são usualmente utilizadas para avaliação de cáries, uma vez que a doença é mais prevalente nesta faixa etária. Nesse momento, uma busca ativa direcionada ao periodonto pode encontrar sinais de reabsorção óssea ou padrões alterados de reabsorção radicular, indicando a presença de periodontite ou a necessidade de monitoramento mais próximo (Miller et al., 2018).

Nessa linha, a avaliação de pacientes jovens acometidos por periodontite severa e de rápida progressão pode ser a chave no fim de compreender os fatores de susceptibilidade da doença, uma vez que estes indivíduos foram menos afetados por questões ambientais e tendem a expressar resultados mais representativos de sua resposta fisiológica. Além de apresentarem as alterações da doença de maneira mais intensa sendo, portanto, mais facilmente quantificadas e qualificadas em estudos científicos. Ademais, quando a periodontite ocorre nessa faixa etária, os danos gerados por ela podem frequentemente ser severos e irreversíveis para estes indivíduos quando não diagnosticados precocemente, o que reforça a importância de buscar conhecimento acerca dessa condição.

O diagnóstico precoce associado ao tratamento é um ponto chave na prevenção de danos à dentição permanente. Crianças diagnosticadas com periodontite agressiva localizada na dentição decídua, quando tratadas adequadamente, respondem muito bem ao tratamento e a dentição permanente erupciona livre de doença (Miller et al., 2016). Portanto, condutas clínicas que possibilitem a identificação de alterações de maneira precoce se mostram fundamentais, uma vez que o diagnóstico precoce seguido do tratamento previne maiores danos no futuro. Evidencia-se, em adição, a necessidade de novos dados epidemiológicos a respeito de populações ainda pouco estudadas, como a população brasileira, uma vez que essas informações são fundamentais para estimar o risco da população e direcionam a implementação de políticas de saúde pública voltadas à doença periodontal em crianças e adolescentes.

De acordo com a classificação mais atual das doenças periodontais (Caton et al., 2018), a periodontite que afeta indivíduos jovens e de mais rápida progressão não é classificada como uma doença única e diferente da periodontite que ocorre em indivíduos de idade mais avançada e de progressão mais lenta, apesar de especificidades de ambas as formas de apresentação da doença já serem consolidadas na literatura. Em contrapartida, de acordo com Van Dyke e Sima (2020), a classificação da doença deveria ser baseada na patogênese da doença ao invés de fazê-la utilizando seu padrão de progressão. Para os autores, a caracterização de biomarcadores, análises genéticas e microbianas por meio da coleta de saliva e fluido crevicular poderiam aumentar consideravelmente a sensibilidade e a especificidade

do diagnóstico da doença, além de permitir a instituição de tratamentos individualizados para a periodontite.

## 5 CONCLUSÃO

Com a realização desta revisão de literatura pode-se concluir a doença periodontal pode afetar crianças e adolescentes, tendo como fatores etiológicos importantes a presença de alterações microbiológicas e um desequilíbrio na resposta do hospedeiro às agressões do biofilme subgengival. Entretanto ainda não está claro quais fatores desencadeiam o início da doença.

O desenvolvimento de novos estudos relacionados à periodontite de rápida progressão em crianças e adolescentes é necessário para ampliar os conhecimentos a respeito de sua prevalência, e permitir o desenvolvimento de ferramentas de avaliação de risco, diagnóstico e tratamento personalizados.

Por fim, os dados obtidos até o momento indicam que profissionais devem estar atentos às condições clínicas e radiográficas periodontais de crianças e adolescentes e preparados para identificar alterações precocemente e realizar o diagnóstico, permitindo ações mais diretas de tratamento e monitoramento.

## REFERÊNCIAS\*

Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29:177-206. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x.

Albandar JM, Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000*. 2002;29:153-76. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290108.x.

Allin N, Cruz-Almeida Y, Velsko I, Vovk A, Hovemcamp N, Harrison P, et al. Inflammatory Response Influences Treatment of Localized Aggressive Periodontitis. *J Dent Res*. 2016 Jun;95(6):635-41. doi: 10.1177/0022034516631973.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):1-6. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1.

Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in families with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1996 Dec;11(6):387-94. doi: 10.1111/j.1399-302x.1996.tb00200.x.

Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol*. 1971 Aug;42(8):516-20. doi: 10.1902/jop.1971.42.8.516.

Bosshardt DD. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol 2000*. 2018 Feb;76(1):43-50. doi: 10.1111/prd.12153.

Brogan JM, Lally ET, Poulsen K, Kilian M, Demuth DR. Regulation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin expression: analysis of the promoter regions of leukotoxic and minimally leukotoxic strains. *Infect Immun*. 1994 Feb;62(2):501-8. doi: 10.1128/iai.62.2.501-508.1994.

Butler JH. A familial pattern of juvenile periodontitis (periodontosis). *J Periodontol*. 1969 Feb;40(2):115-8. doi: 10.1902/jop.1969.40.2.115.

---

\* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

Casarin RC, Ribeiro Edel P, Mariano FS, Nociti FH Jr, Casati MZ, Gonçalves RB. Levels of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, inflammatory cytokines and species-specific immunoglobulin G in generalized aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2010 Oct;45(5):635-42. doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01278.x.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935.

Cortelli SC, Jorge AO, Cortelli JR, Jordan SF, Haraszthy VI. Detection of highly and minimally leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains in patients with periodontal disease. *Pesqui Odontol Bras*. 2003 Apr-Jun;17(2):183-8. doi: 10.1590/s1517-74912003000200016.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015 May;86(5):611-22. doi: 10.1902/jop.2015.140520.

Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991 Feb;62(2):123-31. doi: 10.1902/jop.1991.62.2.123.

Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, Tischio-Bereski D, Ferrendiz J, Furgang D, et al. A consortium of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus parasanguinis*, and *Filifactor alocis* is present in sites prior to bone loss in a longitudinal study of localized aggressive periodontitis. *J Clin Microbiol*. 2013 Sep;51(9):2850-61. doi: 10.1128/JCM.00729-13.

Fine DH, Patil AG, Velusamy SK. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol*. 2019 Apr 16;10:728. doi: 10.3389/fimmu.2019.00728.

Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Oct;10(10):717-25. doi: 10.1038/nrmicro2873.

Haubek D, Dirienzo JM, Tinoco EM, Westergaard J, López NJ, Chung CP, et al. Racial tropism of a highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated with juvenile periodontitis. *J Clin Microbiol*. 1997 Dec;35(12):3037-42. doi: 10.1128/jcm.35.12.3037-3042.1997.

Haubek D, Ennibi OK, Abdellaoui L, Benzarti N, Poulsen S. Attachment loss in Moroccan early onset periodontitis patients and infection with the JP2-type of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol*. 2002 Jul;29(7):657-60. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290711.x.

Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Benzarti N, Baelum V. The highly leukotoxic JP2 clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and progression of periodontal attachment loss. *J Dent Res*. 2004 Oct;83(10):767-70. doi: 10.1177/154405910408301006.

Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Poulsen S, Benzarti N, Kilian M. Early-onset periodontitis in Morocco is associated with the highly leukotoxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Dent Res*. 2001 Jun;80(6):1580-3. doi: 10.1177/00220345010800062001.

Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Vaeth M, Poulsen S, Kilian M. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008 Jan 19;371(9608):237-42. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60135-X.

Haubek D, Poulsen K, Kilian M. Microevolution and patterns of dissemination of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*. 2007 Jun;75(6):3080-8. doi: 10.1128/IAI.01734-06.

Haubek D, Poulsen K, Westergaard J, Dahlèn G, Kilian M. Highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in geographically widespread cases of juvenile periodontitis in adolescents of African origin. *J Clin Microbiol*. 1996 Jun;34(6):1576-8. doi: 10.1128/jcm.34.6.1576-1578.1996.

Haubek D. The highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionary aspects, epidemiology and etiological role in aggressive periodontitis. *APMIS Suppl.* 2010 Sep;(130):1-53. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02665.x.

Höglund Åberg C, Kwamin F, Claesson R, Dahlén G, Johansson A, Haubek D. Progression of attachment loss is strongly associated with presence of the JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: a prospective cohort study of a young adolescent population. *J Clin Periodontol.* 2014 Mar;41(3):232-41. doi: 10.1111/jcpe.12209.

Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, et al. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):53.

Lang NP, Schätzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009 Jul;36 Suppl 10:3-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01415.x.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986 May;13(5):431-45. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01487.x.

Loos BG, Papantonopoulos G, Jepsen S, Laine ML. What is the Contribution of Genetics to Periodontal Risk? *Dent Clin North Am.* 2015 Oct;59(4):761-80. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.005.

Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):26-39. doi: 10.1111/prd.12297.

Meng H, Ren X, Tian Y, Feng X, Xu L, Zhang L, et al. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2011 Jun;56(1):87-101. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00367.x.

Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007;43:133-59. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00204.x.

Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000 Nov;71(11):1699-707. doi: 10.1902/jop.2000.71.11.1699.

Miller K, Treloar T, Guelmann M, Rody WJ Jr, Shaddox LM. Clinical Characteristics of Localized Aggressive Periodontitis in Primary Dentition. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(2):95-102. doi: 10.17796/1053-4628-42.2.3.

Miller KA, Branco-de-Almeida LS, Wolf S, Hovencamp N, Treloar T, Harrison P, et al. Long-term clinical response to treatment and maintenance of localized aggressive periodontitis: a cohort study. *J Clin Periodontol*. 2017 Feb;44(2):158-68. doi: 10.1111/jcpe.12640.

Monteiro MF, Altabtbaei K, Kumar PS, Casati MZ, Ruiz KGS, Sallum EA, et al. Parents with periodontitis impact the subgingival colonization of their offspring. *Sci Rep*. 2021 Jan 14;11(1):1357. doi: 10.1038/s41598-020-80372-4.

Monteiro MF, Casati MZ, Sallum EA, Silvério KG, Nociti-Jr FH, Casarin RCV. The familial trend of the local inflammatory response in periodontal disease. *Oral Dis*. 2020 Nov 30. doi: 10.1111/odi.13738.

Monteiro MF, Casati MZ, Taiete T, Sallum EA, Nociti FH Jr, Ruiz KG, et al. Salivary carriage of periodontal pathogens in generalized aggressive periodontitis families. *Int J Paediatr Dent*. 2014 Mar;24(2):113-21. doi: 10.1111/ipd.12035.

Monteiro MF, Casati MZ, Taiete T, Vale HF, Nociti FH Jr, Sallum EA, et al. Periodontal clinical and microbiological characteristics in healthy versus generalized aggressive periodontitis families. *J Clin Periodontol*. 2015 Oct;42(10):914-21. doi: 10.1111/jcpe.12459.

Nibali L, Donos N, Brett PM, Parkar M, Ellinas T, Llorente M, et al. A familial analysis of aggressive periodontitis - clinical and genetic findings. *J Periodontal Res*. 2008 Dec;43(6):627-34. doi: 10.1111/j.1600-0765.2007.01039.x.

Nociti FH Jr, Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015 Feb;67(1):187-210. doi: 10.1111/prd.12063.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997 Jun;14:9-11. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x.

Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci*. 2019 Nov 5;11(3):30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721.

Sanz M, van Winkelhoff AJ; Working Group 1 of Seventh European Workshop on Periodontology. Periodontal infections: understanding the complexity--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:3-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01681.x.

Schätzle M, Loe H, Lang NP, Bürgin W, Anerud A, Boysen H. The clinical course of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2004 Dec;31(12):1122-7. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00634.x.

Shaddox L, Wiedey J, Bimstein E, Magnuson I, Clare-Salzler M, Aukhil I, et al. Hyper-responsive phenotype in localized aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2010 Feb;89(2):143-8. doi: 10.1177/0022034509353397.

Shaddox LM, Huang H, Lin T, Hou W, Harrison PL, Aukhil I, et al. Microbiological characterization in children with aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2012 Oct;91(10):927-33. doi: 10.1177/0022034512456039.

Shaddox LM, Gonçalves PF, Vovk A, Allin N, Huang H, Hou W, et al. LPS-induced inflammatory response after therapy of aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2013 Aug;92(8):702-8. doi: 10.1177/0022034513495242.

Shaddox LM, Miller K. Periodontal Disease in Children and Adolescents: A masked Reality! *Pediatr Dent Care*. 2016;2:131. doi: 10.4172/2573-444X.1000131.

Socransky SS. Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979 Dec;6(7):16-21. doi: 10.1111/j.1600-051x.1979.tb02114.x.

Susin C, Haas AN, Albandar JM. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2014 Jun;65(1):27-45. doi: 10.1111/prd.12019.

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.

Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:16-27. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00805.x

Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:16-27. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00805.x.

Wylleman A, Van der Veken D, Teughels W, Quirynen M, Laleman I. Alveolar bone level at deciduous molars in Flemish children: A retrospective, radiographic study. *J Clin Periodontol*. 2020 Jun;47(6):660-7. doi: 10.1111/jcpe.13280.

## ANEXOS

## Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio

## PERIODONTITE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES. REVISÃO DE LITERATURA

## RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

<b>3</b> %	<b>2</b> %	<b>1</b> %	<b>0</b> %
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

## FONTES PRIMÁRIAS

<b>1</b>	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fonte da Internet	<1%
<b>2</b>	<a href="https://repositorio.unicamp.br">repositorio.unicamp.br</a> Fonte da Internet	<1%
<b>3</b>	<a href="https://pericles.pericles-prod.literatumonline.com">pericles.pericles-prod.literatumonline.com</a> Fonte da Internet	<1%
<b>4</b>	Carlos Maurício Oliveira de Almeida. "Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2021 Publicação	<1%
<b>5</b>	Fernanda Brognara Penteado Dias. "Papel do sistema nervoso autônomo na modulação da resposta inflamatória sistêmica em ratos não anestesiados", Universidade de Sao Paulo,	<1%