

Papel da *Porphyromonas Gingivalis* na Doença Periodontal

Carlos Carvalho *, Cristina Trigo Cabral **

Resumo: *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbia estrita presente em diversas formas de doença periodontal. A sua patogenicidade está dependente de factores de virulência tais como fimbrias, lipopolissacarídeo, produção de toxinas entre outros, que levam à colonização da placa subgingival com consequente invasão e destruição dos tecidos.

Na última década, vários têm sido os trabalhos de investigação desenvolvidos no sentido de avaliar a importância deste microrganismo na doença periodontal, bem como o interesse do diagnóstico microbiológico na sua identificação. Este trabalho tem como objectivo a revisão das características desta bactéria que a tornam um potencial patogénico periodontal, focando a etiopatogenia, mecanismos de infecção, modos de transmissão e diagnóstico microbiológico. A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica dos últimos 20 anos, de revistas indexadas como por exemplo *Periodontology 2000*, *Journal of Clinical Periodontology* e *Oral Microbiology Immunology*.

Palavras-Chave: *Porphyromonas gingivalis*, doença periodontal, factores de virulência, transmissão

Abstract: *Porphyromonas gingivalis* is an anaerobic strict bacteria present in diverse forms of periodontal disease. Its pathogenicity is dependent on virulence factors such as fimbriae, lipopolysaccharide, toxin production among others, that take to the colonization of the subgingival biofilm, with consequent tissue invasion and destruction. In the last decade, many have been the works developed in a way to evaluate the importance of this microorganism in periodontal disease, as well as the interest of the microbiological diagnosis in its identification. This paper has the aim to make a revision of the characteristics of this bacteria that make her as a potential periodontal pathogenic, focusing on its etiopathogenicity, mechanisms of infection, ways of transmission and microbiological diagnosis.

The methodology used was a bibliographical revision of the last 20 years, of indexed magazines as for example *Periodontology 2000*, *Journal of Clinical Periodontology* and *Oral Microbiology Immunology*.

Key-words: *Porphyromonas gingivalis*, periodontal disease, virulence factors, transmission

(Carvalho C, Cabral CT. Papel da *Porphyromonas Gingivalis* na Doença Periodontal. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 2007;48:167-171)

* Médico Dentista, Aluno do Mestrado de Periodontologia no ISCN-N; Professor no ISAVE

** Médica Dentista, Professora Auxiliar no ISCS-N

INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são infecções multifactoriais provocadas por um complexo de espécies bacterianas que interagem com os tecidos e células do hospedeiro, levando à libertação de substâncias e mediadores, alguns dos quais levam à destruição das estruturas periodontais, incluindo os tecidos de suporte do dente, como osso alveolar e liga-

mento periodontal⁽¹⁾.

Para se iniciar a doença periodontal, é necessária a presença de um complexo microbiano (biofilme)⁽²⁾ que coloniza as regiões sulculares entre a superfície do dente e a margem gengival, através de interações específicas de aderência e acumulação, levando à alteração da arquitectura do sulco gengival (perda de aderência e formação de bolsa periodontal).

Apesar do ambiente subgingival da bolsa periodontal

ser caracterizado por uma grande variedade microbiana, com mais de 300 espécies identificadas de indivíduos diferentes e cerca de 40 dum único local, somente algumas dessas espécies têm associação com a doença⁽³⁾.

Um número substancial de publicações concluiu que determinados microrganismos da microbiota subgingival, particularmente anaeróbios Gram-negativos, são os factores etiológicos principais da periodontite crónica e agressiva⁽⁴⁾.

P. GINGIVALIS NA DOENÇA PERIODONTAL

Determinadas espécies bacterianas específicas do biofilme subgingival demonstraram relevância etiológica na iniciação e progressão da periodontite. Dentro das bactérias estudadas, três delas demonstraram maior associação com as doenças periodontais destrutivas: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Tanarella forsythensis* (Tf).

Porphyromonas gingivalis, bactéria gram-negativa anaeróbia, é um importante agente etiológico da doença periodontal. A colonização por este organismo resulta em lesão tecidual, através da produção de uma variedade de factores de virulência, e através da desregulação dos sistemas imune e inflamatório do hospedeiro⁽⁵⁾.

Esta bactéria parece ter um papel significativo na progressão e agravamento da periodontite crónica⁽⁶⁾.

É importante salientar os estudos de Socransky e Haffajee⁽⁷⁾, que descreveram métodos para examinar as associações das comunidades microbiológicas orais com a mudança da saúde para a doença periodontal. Estes investigadores definiram o "complexo vermelho", constituído por três espécies bacterianas que estão intimamente ligadas à periodontite e que consideraram como sendo os microrganismos mais importantes da doença periodontal destrutiva. As espécies constituintes desse complexo são: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tanarella forsythensis*.

Convém também acrescentar que este microrganismo patogénico não tem exclusivamente a sua acção patogénica a nível da periodontite, estando também envolvido em abscessos periodontais e no insucesso da regeneração tecidual guiada.

NATUREZA E CARACTERÍSTICAS GERAIS DA BACTÉRIA

Porphyromonas gingivalis pertence ao género *Por-*

phyromonas e á família *Bacteroidaceae*. Esta bactéria é um coco-bacilo Gram negativo anaeróbio estrito.

O seu crescimento em meio de cultura forma colónias com 1-2 mm de diâmetro, com cor escura, devido à produção de protoheme, substância responsável pela típica cor destas colónias⁽⁸⁾.

HABITAT E ADERÊNCIA ÀS ESTRUTURAS DA CAVIDADE ORAL

O habitat natural de *P. gingivalis* é a cavidade oral. Até à data, não existe evidência da presença desta bactéria fora do hospedeiro humano. Além disso, quando isolada em humanos, difere fenotípica e geneticamente da isolada doutros animais⁽⁹⁾.

No homem, as frequências e níveis mais elevados desta bactéria são encontrados em bolsas periodontais, ou seja, na região subgingival⁽¹⁰⁾. No entanto *P. gingivalis* pode ser recolhida da placa supragingival e superfícies mucosas orais, dorso da língua e faringe⁽¹¹⁾.

Será portanto razoável considerar que a cavidade oral, e principalmente a região subgingival, serve como nicho ecológico e reservatório natural para *P. gingivalis*.

Apesar de *P. gingivalis* aderir à película salivar da superfície dentária, a necessidade de condições anaeróbias leva ao atraso na colonização até que determinados microrganismos tenham reduzido a concentração de oxigénio. Consequentemente a superfície dentária disponível para *P. gingivalis* será constituída por uma camada de bactérias que fazem parte dos colonizadores iniciais da superfície do esmalte, tais como *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* e *Actinomyces naeslundii*⁽¹²⁾.

As células eucarióticas da cavidade oral também fornecem substratos para a aderência de *P. gingivalis*, podendo aderir a células epiteliais, fibroblastos, eritrócitos, e ainda a componentes da matriz extra-celular, nomeadamente laminina, elastina, fibronectina, colagénio tipo I, trombospondina e vitronectina⁽¹³⁾.

FACTORES DE VIRULÊNCIA

O termo virulência é geralmente definido como a capacidade de um organismo causar doença, ou interferir com a função metabólica ou fisiológica do hospedeiro⁽¹⁴⁾.

P. gingivalis possui factores de virulência, ou seja,

moléculas/estruturas que são essenciais para as interacções com o hospedeiro. Especificamente, esta espécie demonstrou ser capaz de aderir a uma variedade de células e tecidos, assim como de invadi-los e multiplicar-se⁽¹²⁾.

O evento inicial da patogenidade de *P. gingivalis* é a interacção (aderência) à cavidade oral. Para conseguir essa aderência *P. gingivalis* utiliza vários componentes bacterianos como fimbrias, proteases, hemaglutininas e lipopolissacarídeos⁽¹²⁾.

Fimbrias são estruturas proteicas multiméricas, longas e finas, que se estendem a partir da membrana externa deste microorganismo. Estes apêndices finos são capazes de aderir a uma variedade de componentes do hospedeiro, incluindo células epiteliais, fibroblastos, macromoléculas de saliva, hemoglobina e matriz extra-celular⁽¹⁴⁾.

As fimbrias major de *P. gingivalis* participam em quase todas as interacções entre a bactéria e o hospedeiro, e entre a bactéria e outras bactérias. A aderência bacteriana às superfícies mucosas e dentárias, assim como a co-agregação bacteriana são passos essenciais para a colonização de várias espécies bacterianas. As fimbrias de *P. gingivalis* são determinantes nestes processos⁽¹⁵⁾.

Esta estrutura é a maior determinante adesiva à superfície deste agente patogénico, e é crítica para uma colonização com sucesso e para a progressão da doença periodontal⁽¹⁶⁾.

Outros factores de virulência importantes desta bactéria são as proteases. A função primária das proteases e peptidases segregadas por *P. gingivalis* é provavelmente fornecer nutrientes para o crescimento. Pelo menos oito proteínases foram descritas para esta bactéria, e as suas funções para além de fornecerem aminoácidos, peptídeos e hemina para crescimento, incluem processamento de componentes celulares essenciais de superfície e fornecimento de substratos para a adesão a outras bactérias⁽¹⁷⁾.

As proteinases também estão envolvidas directamente na invasão e destruição tecidulares pela bactéria, e na evasão e modulação das defesas imunitárias do organismo⁽¹⁸⁾.

Exemplos específicos de degradação tecidular e atenuação dos mecanismos de defesa do organismo incluem: degradação da matriz proteica extra-celular; activação de metaloproteinases da matriz; inactivação dos inibidores das proteinases do plasma; clivagem dos receptores de superfície da célula; activação ou inactivação dos factores de complemento e citocinas; activação da cascata calicreína-cinina; estimulação da morte celular por apoptose; quebra da função dos polimorfonucleares leucócitos⁽⁵⁾.

P. gingivalis sintetiza lipopolissacarídeo idêntico às outras bactérias Gram negativas. O lipopolissacarídeo deste

patogénico oral é quimicamente diferente dos outros lipopolissacarídeos clássicos, e estas diferenças reflectem-se na sua relativamente baixa endotoxicidade, o que pode justificar a habilidade desta bactéria crescer e colonizar o hospedeiro. Em estudos de cultura de tecidos, o lipopolissacarídeo de *P. gingivalis* funciona como um indutor de citoxina significativo, assim como um indutor de citocinas e quimiocinas derivadas do hospedeiro⁽¹³⁾.

TRANSMISSÃO DA BACTÉRIA

Sendo *P. gingivalis* uma bactéria anaeróbia estrita, não é capaz de sobreviver por longos períodos no meio ambiente, e portanto a transmissão entre pessoas será a forma mais provável de contaminação.

Na periodontite, tal como noutras doenças infecciosas, o conhecimento da origem dos agentes patogénicos e as vias de infecção é importante para planear estratégias de prevenção. Está bem estabelecido que as bactérias periodontais são similares entre indivíduos da mesma família⁽¹⁹⁾.

Isto sugere que as bactérias são transmitidas entre membros duma família, ou que membros de uma família partilham susceptibilidade à colonização por essas bactérias. Actualmente, o conhecimento da transmissão entre pessoas advém de estudos familiares.

A transmissão horizontal de *P. gingivalis* pode ocorrer entre adultos, sendo esta afirmação sustentada pelos vários estudos nos quais casais foram usados como modelo⁽²⁰⁾.

Existe também um estudo que sugere a possibilidade de indivíduos com periodontite causarem doença periodontal aos seus cônjuges⁽²¹⁾.

Já que não existe evidência que os patogénicos periodontais se possam disseminar através de aerossóis, é provável que a transmissão entre indivíduos ocorra através da saliva ou contacto de mucosas. O papel da saliva como meio de transporte foi sustentado por estudos que demonstraram que *P. gingivalis* pode ser cultivada em saliva⁽²²⁾.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO, ERRADICAÇÃO E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Devido ao facto da periodontite crónica ser de evolução lenta, e nem sempre ser detectada clinicamente, e sabendo que as infecções periodontais são melhor tratadas precocemente, é de esperar que os clínicos procurem apoio nos testes diagnósticos.

Tendo em linha de conta que a doença periodontal é de

etiologia bacteriana, é pertinente examinar a microbiota periodontal de forma a ter conhecimento de quais os microrganismos envolvidos na destruição da inserção periodontal. Desta forma poderá ser realizada uma intervenção terapêutica adequada.

Quando utilizados correctamente, os testes de diagnóstico microbiológico podem ser decisivos para: identificar factores de risco para a doença; avaliar a severidade da doença; efectuar um prognóstico; seleccionar drogas antimicrobianas⁽²³⁾.

Os métodos de diagnóstico microbiológico oral têm-se tornado progressivamente mais complexos e especializados⁽²⁴⁾.

A cultura e identificação de *P. gingivalis* necessita de pessoas com conhecimento laboratorial. As técnicas moleculares como ácido nucleico e PCR podem fornecer de uma forma rápida, precisa e acessível a identificação desta e doutras bactérias patogénicas. Portanto será de esperar um aumento da importância destes testes no diagnóstico periodontal futuro.

A raspagem radicular não cirúrgica pode conseguir a diminuição temporária dos níveis subgingivais de *P. gingivalis*, mas não é capaz de erradicar o microrganismo desses locais. A localização desta bactéria em áreas inacessíveis, como as furcas ou a base das bolsas periodontais, é provavelmente responsável pelo insucesso da terapia mecânica na remoção deste microrganismo⁽²⁵⁾.

Similarmente, a cirurgia periodontal não ressectiva não é efectiva na remoção de *P. gingivalis* de lesões de periodontite do adulto. A cirurgia com o objectivo de eliminar bolsas periodontais, permite uma melhor supressão da bactéria, especialmente quando seguida de uma correcta higiene oral⁽²⁵⁾.

A terapia antibiótica sistémica combinada com raspagem e alisamento radicular não cirúrgico pode não assegu-

rar a erradicação subgingival de *P. gingivalis*.

A forma mais efectiva de controlar *P. gingivalis* será alcançada empregando uma combinação de cirurgia periodontal ressectiva, terapia antibiótica sistémica e boa higiene oral⁽²⁵⁾.

CONCLUSÕES

A doença periodontal é uma resposta complexa do hospedeiro, composta por uma variedade de células inflamatórias, citocinas, quimiocinas e mediadores derivados de células residentes nos tecidos gengivais, assim como células inflamatórias migratórias.

A agressão polimicrobiana crónica vence essa resposta, levando à destruição progressiva do tecido mole e duro que caracteriza a periodontite.

O progresso nas últimas décadas catalogou a flora microbiana em biofilmes, em locais de lesões destrutivas, com o objectivo de determinar características específicas do biofilme patogénico comparado com a microbiota ecológica saudável.

P. gingivalis, descrita neste trabalho, desenvolveu múltiplas estratégias moleculares para conseguir colonizar o hospedeiro, sugerindo uma importante selecção evolutiva, suportando assim o seu papel como componente crítico do biofilme patogénico.

P. gingivalis possui todas as características biológicas e químicas que a tornam um importante membro da flora patogénica: estar ausente na saúde periodontal, ser um membro predominante da microbiota subgingival na doença periodontal, e possuir vários factores de virulência potencialmente tóxicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Kortsik C, Elmer A, Tamm I. Pleural effusion due to Histoplasma capsulatum and idiopathic CD14 lymphocytopenia. *Respiration* 2003;70:118-122.
- 2 - Smalley JW, Birss AJ, Withnall R, Silver J. Interactions of Porphyromonas gingivalis with oxyhaemoglobin and deoxyhaemoglobin. *Biochem J* 2002;362:239-241.
- 3 - Moore W. E., Moore, L. V. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994;5:66-77.
- 4 - Newman HN. Plaque and chronic inflammatory periodontal disease. A question of ecology. *J Clin Periodontol* 1990;17:533-541.

- 5 - Lamont RJ & Jenkinson H.F. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol* 1998;62:1244-1263.
- 6 - Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988;15:316-323.
- 7 - Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology* 2000 2002;28:12-55.
- 8 - Haraszthy VL, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M and Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in the atheromatous plaques. *J Clin Periodontol* 2000b;71:1554-1560.
- 9 - Ménard C & Mouton C. Clonal diversity of the taxon *Porphyromonas gingivalis* assessed by random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Infection and Immunity* 1995;63:2522-2531.
- 10 - Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U, Winkel EG, de Graff J. Black-pigmented *Bacteroides* and motile organisms in individuals with and without periodontal breakdown. *J Periodont Res* 1986;21:434-438.
- 11 - Van Steenberghe TJ, Petit MD, Scholte LH, van der Welden U, de Graff J. Transmission of *Porphyromonas gingivalis* between spouses. *J Clin Periodontol* 1993;20:340-345.
- 12 - Goulbourne PA, Ellen RP. Evidence that *Porphyromonas gingivalis* fimbriae function in adhesion to *Actinomyces viscosus*. *J Bacteriol* 1991;173:5266-5274.
- 13 - Holt SC, Keasavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 1999;20:168-238.
- 14 - Stanley C. Holt & Jeffrey L. Ebersole. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 2005;38:72-122.
- 15 - Hamada S, Fujiwara T, Morishima S, Takahashi I, Nakagawa I, Kimura S, Ogawa T. Molecular and immunological characterization of the fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Immunol* 1994;38:921-930.
- 16 - Amano A, Fujiwara T, Nagata H, Kubowira M, Sharma A, Sojar HT, Genco RJ, Hamada S, Shizukuishi S. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae mediate coaggregation with *Streptococcus oralis* through specific domains. *J Dent Res* 1997;76:852-857.
- 17 - Lamont RJ, Jenkinson HI. Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:341-349.
- 18 - Proteases of *Porphyromonas gingivalis*: What they don't do? *Oral Microbiol Immunol* 1998;13:263-270.
- 19 - Tuite-McDonnell M, Griffen AL, Moeschberger ML, Dalton RE, Fuerst PA, Leys EJ. Concordance of *Porphyromonas gingivalis* colonization in families. *J Clin Microbiol* 1997;35:455-461.
- 20 - Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in families with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996;11:387-394.
- 21 - Von Troil-Linden B, Torkko H, Alaluusua S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Asikainen S. Periodontal findings in spouses. A clinical, radiographic and microbiological study. *J Clin Periodontol* 1995;22:93-99
- 22 - Von Troil-Linden B, Torkko H, Alaluusua S, Jousimies-Somer H, Asikainen S. Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment. *J Dent* 1995;74:1789-1795.
- 23 - Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol* 2000 1999;20:7-13.
- 24 - Chen C, Slots J. Microbiological tests for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 1999;20:53-64.
- 25 - Slots J, Miriam Ting. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol* 2000 1999;20:82-121.