

Ciências da Saúde: Da Teoria à Prática 9

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2019

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Ciências da Saúde: Da Teoria à Prática 9

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C569	Ciências da saúde [recurso eletrônico] : da teoria à prática 9 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Ciências da Saúde. Da Teoria à Prática; v. 9) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-401-6 DOI 10.22533/at.ed.016191306 1. Saúde – Aspectos sociais. 2. Saúde – Políticas públicas. 3. Saúde – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II.Série. CDD 362.10981
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Ciências da Saúde: da teoria à prática” é composta de onze volumes e de forma categorizada e interdisciplinar compreende trabalhos, pesquisas, relatos de casos, revisões e inferências sobre esse amplo e vasto contexto do conhecimento relativo à saúde. O conteúdo reúne atividades de ensino, pesquisa e extensão desenvolvidas em diversas regiões do país, que analisam a saúde em diversos dos seus aspectos, percorrendo o caminho que parte do conhecimento bibliográfico e alcança o conhecimento empírico e prático.

Neste volume abordamos e elencamos trabalhos direcionados à saúde pública e também à odontologia. Recentemente em um encontro com uma das representantes principais do Conselho de Odontologia do meu estado conversamos a respeito da necessidade de integração dos profissionais da área odontológica com os demais profissionais da saúde pública, colocamos várias ideias no papel as quais pretendemos executar no próximo ano. Com muita certeza posso afirmar que o material aqui exposto irá contribuir tanto para os nossos projetos quanto para aqueles que pretendem estabelecer vínculos com as áreas aqui mencionadas.

Encontraremos neste volume temas como conceitos específicos para o cirurgião dentista, educação em saúde coletiva com foco na odontologia, prática clínica, câncer de boca, cuidados paliativos, higiene, patogênese, participação comunitária, atenção à saúde, saúde bucal de gestantes e bebês, atenção primária, segurança do paciente, dentre outros diversos temas tão interessantes quanto.

Portanto o nono volume apresenta conteúdo importante não apenas pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, mas também pela capacidade de professores, acadêmicos, pesquisadores, cientistas e principalmente da Atena Editora em produzir conhecimento em saúde nas condições ainda inconstantes do contexto brasileiro. Nosso profundo desejo é que este contexto possa ser transformado a cada dia, e o trabalho aqui presente pode ser um agente transformador por gerar conhecimento em uma área fundamental do desenvolvimento como a saúde.

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
AFTAS BUCAIS: CONCEITOS E MANEJO PARA O CIRURGIÃO-DENTISTA	
Marco Túllio Brazão Silva	
Maria Clara Neres Fernandes	
Ayeska Aguiar Martins	
Aline Almeida Souza	
DOI 10.22533/at.ed.0161913061	
CAPÍTULO 2	11
ATIVIDADES LÚDICAS E EDUCAÇÃO EM SAÚDE BUCAL DE ESCOLARES: O BRINCAR COMO INSTRUMENTO DE INFORMAÇÃO	
Rafael da Rosa Grasel	
Jaqueline Gonçalves Leiria	
Priscila do Nascimento Rocha de Oliveira	
Victória Rodrigues Gomes	
Renata Saraiva Guedes	
Aline Kruger Batista	
DOI 10.22533/at.ed.0161913062	
CAPÍTULO 3	14
CANCERIZAÇÃO DE CAMPO: UM CONCEITO QUE SE LEVA PARA A PRÁTICA CLÍNICA DO CIRURGIÃO-DENTISTA	
Marco Túllio Brazão Silva	
Thainá Ribeiro Santos	
Rafael Veloso Rebello	
DOI 10.22533/at.ed.0161913063	
CAPÍTULO 4	22
CARACTERIZAÇÃO DOS PORTADORES DE CÂNCER DE BOCA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	
Pamela Scarlatt Durães Oliveira	
Brenda Leite Silva	
Henrique Andrade Barbosa	
Patrícia de Sousa Fernandes Queiroz	
Sergio Vinicius Cardoso de Miranda	
Rafael Fernandes Gomes	
Leonardo de Paula Miranda	
DOI 10.22533/at.ed.0161913064	
CAPÍTULO 5	36
COLETA DE CÉLULAS DE MUCOSA ORAL PARA ANÁLISE DE INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA: RELATO DE EXPERIÊNCIA DO PROJETO DE EXTENSÃO RURAL EDUCAÇÃO EM SAÚDE (PERES) 2017	
Isabela Soares Uchôa	
Maria do Amparo Veloso Magalhães	
Francisco Ariel Paz Santos Freitas	
DOI 10.22533/at.ed.0161913065	

CAPÍTULO 6	41
CONDICÃO DE HIGIENE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO PROGRAMA CURUMIM, NA CIDADE DE VOLTA REDONDA – RJ	
Alice Rodrigues Feres de Melo	
Adele Cristine Fagundes Neves de Carvalho Faria	
Carolina Hartung Habibe	
Graziella Reiko da Cunha Oyadomari	
Isabela da Silva Rossi de Resende	
Rosiléa Chain Hartung Habibe	
DOI 10.22533/at.ed.0161913066	
CAPÍTULO 7	50
CUIDADOS PALIATIVOS E ODONTOLOGIA	
Hadda Lyzandra Austríaco Leite	
Fernanda Ferreira Lopes	
DOI 10.22533/at.ed.0161913067	
CAPÍTULO 8	57
PATOGÊNESE DA PERIODONTITE: RESPOSTA DE MACRÓFAGOS A ANTÍGENOS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	
Ana Carla Montino Pimentel	
Paulo Cirino de Carvalho Filho	
Michelle Miranda Lopes Falcão	
Isaac Suzart Gomes Filho	
Márcia Tosta Xavier	
Soraya Castro Trindade	
DOI 10.22533/at.ed.0161913068	
CAPÍTULO 9	71
PESQUISA-AÇÃO COMO CAMINHO DE MOBILIZAÇÃO À PARTICIPAÇÃO COMUNITÁRIA NOS CONSELHOS MUNICIPAIS DE SAÚDE	
Violeta Campolina Fernandes	
Regina Stella Spagnuolo	
DOI 10.22533/at.ed.0161913069	
CAPÍTULO 10	83
PLANIFICAÇÃO DA ATENÇÃO À SAÚDE: UMA FERRAMENTA PARA ORGANIZAÇÃO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO DE CAJUEIRO DA PRAIA/PI - RELATO DE EXPERIÊNCIA	
Joara Cunha Santos Mendes Gonçalves Val	
Carlos da Cunha Oliveira Júnior	
Yuri Dias Macedo Campelo	
Joyce Pinho Bezerra	
DOI 10.22533/at.ed.01619130610	
CAPÍTULO 11	93
PROJETO RENASCER: PROMOVENDO SAÚDE BUCAL DA GESTANTE E DO BEBÊ	
Adriane Bastos Pompermayer	
Denise Mendes Antunes	
Izís Suellen Spina Braznik	
Karina Almeida da Silva	
Sílvia Maria Prado Lopes Queiroz	
Theimy Oniki	
DOI 10.22533/at.ed.01619130611	

CAPÍTULO 12	108
PRÁTICAS GERENCIAIS NOS SERVIÇOS DE SAÚDE	
Tatiana Lúcia da Rocha Carvalho	
Raissa Da Silva Matos	
Bárbara Soares Nogueira	
Márcio de Oliveira Mota	
DOI 10.22533/at.ed.01619130612	
CAPÍTULO 13	117
QUALIDADE DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO COMPONENTE ESPECIALIZADO NA 15ª COORDENADORIA REGIONAL DE SAÚDE DO CEARÁ	
Lidiana Ximenes Servulo Moreira Lima	
Adail Afrânio Marcelino do Nascimento	
DOI 10.22533/at.ed.01619130613	
CAPÍTULO 14	130
QUALIDADE DOS SERVIÇOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE	
Vanessa Duarte de Souza	
Maria Antonia Ramos Costa	
Heloá Costa Borim Christinelli	
Dandara Novakowski Spigolon	
Elen Ferraz Teston	
DOI 10.22533/at.ed.01619130614	
CAPÍTULO 15	141
RELATO DE CASO: CORONECTOMIA COMO ALTERNATIVA CIRÚRGICA PARA DENTES IMPACTADOS	
Kamilla Silva Mendes	
Larissa Silva Mendes	
Mário Augusto Ramos Júnior	
Cássio Dourado Kovacs Machado Costa	
Célio Armando Couto da Cunha	
DOI 10.22533/at.ed.01619130615	
CAPÍTULO 16	146
SEGURANÇA DO PACIENTE: ADESÃO À PRÁTICA DE HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	
Joyce Mikaela Stuy	
Fernanda Vandresen	
DOI 10.22533/at.ed.01619130616	
CAPÍTULO 17	159
ERROS DE MEDICAÇÃO NO ÂMBITO HOSPITALAR: UMA ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL	
Alielson Araújo Nascimento	
Annanda Soares Carvalho	
Leidiane Dos Santos	
Máyra Sibelle Ramos da Silva	
Marisa da Conceição Sá de Carvalho	
Monica da Conceição	
Maria dos Remédios Mendes de Brito	
Mauricio José Conceição de Sá	
Nelson Silva Carvalho	
Rena Araújo Guimaraes	
DOI 10.22533/at.ed.01619130617	

CAPÍTULO 18	165
INICIATIVAS ACERCA DO PROGRAMA NACIONAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE NO TERRITÓRIO DO CONTESTADO	
Camila Leonardo Nandi de Albuquerque	
Fernanda Vandresen	
DOI 10.22533/at.ed.01619130618	
CAPÍTULO 19	176
DOENÇA DE DARIER: RELATO DE CASO	
Aline dos Santos	
Bruna Michelin de Oliveira	
Anna Paula Bianchini Colla	
Clarissa Comaru Fidelis	
Guilherme Machado Khatib	
Vinícius Khatib Neves	
Fábio Cunha de Andrade	
DOI 10.22533/at.ed.01619130619	
SOBRE O ORGANIZADOR	180

PATOGÊNESE DA PERIODONTITE: RESPOSTA DE MACRÓFAGOS A ANTÍGENOS DE *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

Ana Carla Montino Pimentel

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Salvador-Bahia

Paulo Cirino de Carvalho Filho

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Salvador-Bahia

Michelle Miranda Lopes Falcão

Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de Saúde, Feira de Santana-Bahia

Isaac Suzart Gomes Filho

Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de Saúde, Feira de Santana-Bahia

Márcia Tosta Xavier

Universidade Federal da Bahia, Departamento de Biointeração, Salvador-Bahia

Soraya Castro Trindade

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Salvador-Bahia

Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de Saúde, Feira de Santana-Bahia

RESUMO: A periodontite é uma doença inflamatória caracterizada pela destruição do tecido periodontal proporcionada por um microambiente disbiótico em um hospedeiro susceptível. Entre os microrganismos presentes no biofilme oral, *Porphyromonas gingivalis* é considerado um patógeno chave na geração da disbiose através das suas estratégias de sobrevivência que envolvem fatores de virulência,

como as gingipaínas e a proteína HmuY. Além de favorecerem a progressão do processo inflamatório, pela ativação de macrófagos, as gingipaínas e HmuY podem evadir do sistema imune por meio da internalização bacteriana pelos macrófagos. O reconhecimento desses antígenos induz a ativação de vias de sinalização intracelular nos macrófagos, como a via MAPK. Essa ativação é necessária para expressão de genes responsáveis pela resposta macrofágica. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre a influência de *Porphyromonas gingivalis* sobre macrófagos e a participação da via MAPK na patogênese da periodontite.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação periodontal. Fatores de virulência. Vias de sinalização intracelular. Transdução de sinais.

ABSTRACT: Periodontitis disease is an inflammatory disease characterized by the breakdown of periodontal tissue due to the dysbiotic microenvironment in a susceptible host. Among all the microorganisms present in the oral biofilm, *Porphyromonas gingivalis* is considered a keystone pathogen responsible for the generation of this dysbiosis through its survival strategies involving virulence factors such as gingipains and HmuY protein. Besides favoring the progression of the inflammatory process by activating macrophages, gingipains and HmuY can evade the immune system by

macrophage internalization. The recognition of these antigens induces the activation of intracellular signaling pathways in macrophages, such as the MAPK. This activation is necessary for the expression of genes responsible for macrophagic response. The aim of this study was to review the literature about the influence of *Porphyromonas gingivalis* on macrophages and the participation of the MAPK pathway in the pathogenesis of periodontitis.

KEYWORDS: Periodontal inflammation. Virulence factors. Intracellular signaling pathways. Signal Transduction.

1 | INTRODUÇÃO

A periodontite consiste numa condição inflamatória associada à perda dos tecidos periodontais, como resultado da ação de um biofilme disbiótico sobre o hospedeiro suscetível (MEYLE e CHAPPLE, 2015). Muitos são os microrganismos envolvidos no estabelecimento e progressão da doença, no entanto, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) é considerado patógeno-chave, por ser capaz de gerar a disbiose no biofilme e subverter o sistema imunitário do hospedeiro favorecendo, assim, sua infectividade e, de forma sinérgica, a de outros patobiontes (HAJISHENGALLIS, 2015). Sua sobrevivência no microambiente periodontal se dá pela captação de nutrientes do hospedeiro, como ferro e protoporfirina IX, através de seus fatores de virulência, como as gingipaínas (IMAMURA, 2003) e a proteína HmuY (OLCZAK et al., 2010).

As gingipaínas de *P. gingivalis* são enzimas proteolíticas que não possuem similaridade com nenhuma outra endopeptidase. Podem ser classificadas de acordo com o sítio de hidrólise em R gingipaínas (Rgp) e K gingipaínas (Kgp). As R gingipaínas clivam o sítio Arg-Xaa e são subdividas em: RgpA que apresenta em sua estrutura os domínios adesina e catalítico; e RgpB apenas com o domínio catalítico. As K gingipaínas são enzimas capazes de clivar o sítio Lys-Xaa e apresentam os domínios adesina e catalítico em sua composição (CURTIS et al., 1999). Alguns estudos apontam para o papel imunogênico apresentado pelas gingipaínas e sua capacidade de promover a ativação e inativação de citocinas do hospedeiro (GUO et al., 2010; O'BRIEN-SIMPSON et al., 2016).

A proteína HmuY constitui uma importante ferramenta para aquisição de nutrientes pela bactéria, principalmente em situações onde há limitação de ferro/hemina disponível no meio (OLCZAK, SIUDEJA e OLCZAK, 2006). Ela pode ser encontrada na superfície bacteriana e ser liberada no meio extracelular, como dímero ou em vesículas, o que amplia sua capacidade de induzir resposta no hospedeiro, além de ser uma proteína resistente à ação de enzimas proteolíticas (CARVALHO-FILHO et al., 2016). Já foi relatado que HmuY pode estimular a produção de citocinas IL-1 β , IL-10, IL-6 e inibir IL-8 em células mononucleares de sangue periférico em indivíduos com periodontite (TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2013).

Dentre as células do hospedeiro que participam da resposta a *P. gingivalis*, os

macrófagos, componentes chave da resposta inflamatória crônica, se destacam por estarem presentes em grandes quantidades nos tecidos gengivais. Observa-se o predomínio do fenótipo M1 no tecido conjuntivo adjacente aos sítios com destruição tecidual e óssea (YU et al., 2016). As gingipaínas e HmuY de *P. gingivalis* são capazes de ativar os macrófagos, estimulando, assim, a progressão do processo inflamatório. Por outro lado, podem favorecer a sobrevivência da bactéria, que consegue ser internalizada pelo macrófago e se evadir da resposta imunitária (OLCZAK, SOSICKA e OLCZAK, 2015; GMITEREK et al., 2016; LAM et al., 2016).

O reconhecimento dos antígenos de *P. gingivalis* induz nos macrófagos a ativação de vias de sinalização intracelular necessárias para expressão de genes responsáveis pela resposta macrofágica. As vias MAPK (do inglês, *mitogen activated protein kinase*) e NF- κ B (do inglês, *Nuclear factor kappa B*) são as principais vias induzidas em componentes celulares da resposta inata após serem expostos a *P. gingivalis* (YU et al., 2010). Diante deste panorama, este estudo buscou trazer uma revisão de literatura atualizada sobre a influência de *Porphyromonas gingivalis* sobre macrófagos e a participação da via MAPK neste processo.

2 | REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etiologia e patogênese da periodontite

A periodontite é uma doença de caráter inflamatório que promove a destruição dos tecidos periodontais. Sua etiologia primária está relacionada à presença de biofilme na superfície dentária (MEYLE e CHAPPLE, 2015), composto por uma comunidade polimicrobiana aderida às superfícies bióticas e abióticas, cuja formação se dá a partir da colonização de células individuais que formam microcolônias e secretam uma matriz extracelular, o que favorece a adesão de outros microrganismos e sua consequente maturação (BEREZOW e DARVEAU, 2011).

Essa microbiota apresenta uma relação sinérgica e disbiótica capaz de modular a resposta do hospedeiro. O sinergismo microbiano revela uma relação hierárquica entre os patógenos periodontais. Para tanto, os microrganismos utilizam um sistema de comunicação distinto, através do qual patógenos-chave conduzem a relação entre os microrganismos existentes no biofilme e favorecem a criação de um microambiente propício para captação de nutrientes necessários à sua sobrevivência e manutenção da sua capacidade de subversão e evasão do sistema imunitário do hospedeiro (HAJISHENGALLIS e LAMONT, 2012).

Entre os diversos microrganismos presentes no biofilme, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* se destacam por serem capazes de promover a quebra da homeostase com o hospedeiro (HAJISHENGALLIS, 2015). A disbiose gerada resulta na modificação da comunidade microbiana e permite a ação

de patobiontes, que podem contribuir para a continuidade do processo inflamatório e para intensificar o desequilíbrio na resposta do hospedeiro (HAJISHENGALLIS et al., 2011).

P. gingivalis é considerado patógeno chave para o processo de doença, mesmo compreendendo menos de 2% do microbioma em indivíduos com periodontite (ABUSLEME et al., 2013). Trata-se de uma bactéria anaeróbia estrita gram-negativa e assacarolítica, que necessita degradar proteínas do hospedeiro para obtenção de nutrientes necessários à sua sobrevivência (HAJISHENGALLIS et al., 2011). Esse patógeno utiliza fatores de virulência que permitem a evasão e subversão dos mecanismos de defesa do hospedeiro e o seu estabelecimento nas lesões periodontais. Alguns destes mecanismos de virulência são: lipopolissacarídeo de membrana (LPS), cápsula de carboidrato, gingipaínas, fímbrias, hemaglutininas e HmuY (OLCZAK et al., 2010; CARVALHO-FILHO et al., 2016; NAKAYAMA e OHARA, 2017; SANTOS-LIMA et al., 2019).

Embora a etiologia primária da periodontite seja a microbiota, a resposta inflamatória excessiva e a incapacidade do hospedeiro de controlar o processo infeccioso influenciam diretamente na gravidade e extensão da doença. Esta ineficácia do hospedeiro em responder ao desafio microbiano pode estar associada a: imunodeficiência adquirida ou congênita, distúrbios imunorregulatórios, doenças sistêmicas (como a diabetes), obesidade e fatores ambientais (como tabagismo, dieta e estresse) (SILVA et al., 2017).

A persistência do processo inflamatório e o conseqüente avanço da destruição tecidual induzem a formação de um infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo, consistindo predominantemente de macrófagos e linfócitos T. Foi postulado que nas lesões periodontais estabelecidas observa-se um predomínio dos linfócitos Th1, enquanto que nas lesões em progressão, a atuação dos linfócitos Th2 prevalece, sendo possível observar um acúmulo de linfócitos B e plasmócitos (GEMMELL, YAMAZAKI e SEYMOUR, 2007).

Os macrófagos ativados produzem IL-12, IL-6, IL-23 e IL-1, contribuindo para a continuidade da destruição tecidual e promovendo proliferação dos linfócitos T. A IL-12 se liga ao receptor CD4+ nos linfócitos T, estimulando a diferenciação destes em linfócitos Th1 (LAM et al., 2016). A ativação dos linfócitos Th1 pode ocorrer também através do reconhecimento de antígenos bacterianos pelos receptores macrófagos. Este reconhecimento permite que o macrófago internalize a bactéria, execute o processamento e apresentação de peptídeos antigênicos por meio de moléculas do MHC (do inglês, *major histocompatibility complex*) classe II aos linfócitos T CD4+, promovendo sua ativação (MOSSER e EDWARDS, 2008).

Todos estes aspectos demonstram a necessidade de se ampliar o entendimento dos mecanismos de ação dos macrófagos no reconhecimento de antígenos de *P. gingivalis*, levando em consideração vias de sinalizações envolvidas, perfis macrófagos e linfocitários assumidos, painel de citocinas e quimiocinas produzidos.

2.2 O papel dos macrófagos na resposta imunitária

Os macrófagos são células versáteis que atuam na regulação do sistema imunitário e no reparo tecidual, sendo uma célula efetora de destaque na resposta imune inata. Um dos seus principais mecanismos de ativação é o reconhecimento de patógenos por meio dos receptores de reconhecimento padrão, como os receptores do tipo Toll (TLR, do inglês, *Toll-like receptors*). Ao serem ativados, são capazes de internalizar e processar o antígeno e, por fim, apresentá-lo aos linfócitos T, cooperando com a resposta adaptativa (MOSSER e EDWARDS, 2008).

O estímulo responsável por ativar os macrófagos na resposta imune inata irá determinar mudanças fenotípicas e interferir na sua função, que poderá ser: inflamatória e de ação microbicida, reparadora ou regulatória. Foram caracterizadas duas vias de polarização na atuação macrofágica, considerando o receptor expressado, o perfil de citocinas produzido e a função efetora. São elas, a via clássica M1 (inflamatória e microbicida) e a via alternativa M2 (anti-inflamatória e reparadora) (MILLS, 2012). Esta caracterização não é um consenso entre os pesquisadores, que a consideram excessivamente simplificada e sugerem a necessidade de maior investigação a partir de uma padronização experimental que considere princípios como: a fonte do macrófago, definição dos estímulos ativadores de macrófagos e estabelecimento de marcadores para os diferentes perfis fenotípicos assumidos (MURRAY, 2017).

A ativação dos macrófagos pela via clássica é estimulada principalmente pelas citocinas IFN- γ e TNF (WANG, LIANG e ZEN, 2014), mas pode se dar também por meio do reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP), pelos receptores de reconhecimento de padrões (RRP), como TLR (MUKHOPADHYAY et al., 2006). Uma vez ativados, promovem inflamação e dano tecidual, tem sua capacidade de apresentação antigênica aumentada, atuam de forma efetora na resposta Th1 e Th17 e apresentam atividade microbicida potencializada (SICA e MANTOVANI, 2012). O reconhecimento de PAMP, como o LPS bacteriano, pelos RRP pode contribuir para mudanças em um perfil de macrófagos M1, sendo denominada de ativação “inata” (MUKHOPADHYAY et al., 2006).

A via M2 está associada ao processo de reparo tecidual, podendo servir como auxiliar da resposta de linfócitos Th2 e atuar na regulação do processo inflamatório. De maneira geral, o perfil M2 é caracterizado por baixos níveis de citocinas inflamatórias IL-1, TNF e IL-6. Considerando que diferentes estímulos levam a propriedades funcionais específicas nessas células, os macrófagos M2 apresentam os subtipos: M2a, M2b e M2c (MANTOVANI et al., 2004).

O M2a apresenta a capacidade fagocítica e de produção de óxido nítrico inibidas. É capaz de induzir a formação de células gigantes pelo aumento do potencial de fusão macrofágica e a pinocitose em fase fluída (MARTINEZ, HELMING e GORDON, 2009).

Os macrófagos da via M2b têm sua mudança fenotípica estimulada pela formação de imunocomplexos e pela presença de agonistas do receptor TLR, como o LPS

bacteriano, ou do receptor IL-1R, assumindo um papel regulatório e de auxiliar para a resposta de linfócitos Th2 (MANTOVANI et al., 2004)

Estímulos anti-inflamatórios, como IL-10, TGF- β e glicocorticoides, podem induzir o perfil de macrófagos pouco responsivo em relação à via clássica, sendo chamados de macrófagos “desativadores” M2c. Apesar desta nomenclatura, estas células ainda mantêm sua capacidade fagocítica e de apresentação via MHC classe II (GRAFF et al., 2012).

Toda esta versatilidade apresentada pelo macrófago é favorecida pela combinação de fatores de transcrição induzidos dentro da célula. Além disso, a diferenciação macrofágica apresenta um dinamismo, que permite a mudança fenotípica M1 para M2, ou vice-versa em resposta ao microambiente. Nesse sentido, a importância da via do fator de transcrição NF- κ B (do inglês, *nuclear factor- κ B*) na regulação dessa plasticidade dos macrófagos tem sido descrita (WANG, LIANG e ZEN, 2014).

Os componentes de vias de transcrição específicos induzidos em macrófagos M1, como aqueles da via STAT1, por meio do receptor de ligação de IFN- γ , e os das vias de sinalização NF- κ B e MAPK (do inglês, *mitogen activated protein kinase*), que são ativadas por TLR ou receptor de ligação ao TNF, fazem com que o macrófago adquira o papel inflamatório e microbicida importante no combate à infecção (MURRAY, 2017).

Estas descobertas pontuais despertam para uma busca maior no entendimento de como estas vias se correlacionam e do papel da via MAPK e de seus componentes na função macrofágica.

2.2.1 A importância da via MAPK na resposta macrofágica

A via de sinalização MAPK é induzida pela transdução de sinais após estímulos extracelulares sobre receptores de membrana. Quando ativada, ela é capaz de fosforilar diversas proteínas que irão mediar a expressão gênica e promover respostas específicas na célula como: proliferação, diferenciação, inflamação e apoptose. Participam desta cascata de sinalização pelo menos três enzimas em série, na seguinte sequência: a MAPK quinase quinase (MAP3K, do inglês, *mitogen activated protein kinase kinase kinase*), a MAPK quinase (MAP2K, do inglês *mitogen activated protein kinase kinase*) e por último a MAPK, que por sua vez será determinante na regulação de outras proteínas, resultando em funções específicas na célula. Atualmente, já foram identificadas 14 MAP3K, 7 MAP2K e 12 MAPK (ZHANG e LIU, 2002).

A ativação das MAPK se dá pela dupla fosforilação do domínio tripeptídico Tre-Xaa-Tir (Xaa representa qualquer aminoácido). Nos mamíferos, as MAPK podem ser categorizadas em três famílias: ERK (do inglês, *extracellular signal-related kinases*), JNK (do inglês, *jun aminoterminal kinases*) e MAPK p38 (DONG, DAVIS e FLAVELL, 2002).

A ativação dessa via parece depender do receptor do tipo Toll no reconhecimento de PAMP, ativando nos macrófagos vias de sinalizações específicas por meio do

recrutamento de proteínas adaptadoras citoplasmáticas. As proteínas recrutadas funcionam como segundas mensageiras, dando início à amplificação do sinal emitido, que resulta em múltiplas respostas na célula. As proteínas adaptadoras citoplasmáticas ativadas pelo receptor tipo Toll pertencem ao domínio do tipo TIR (TIR, do inglês *Intracelular Toll-Interleukin1 (IL-1) receptor*), como a proteína de resposta primária de diferenciação mielóide – 88 (MyD88, do inglês *Myeloid differentiation primary response protein 88*) e a molécula adaptadora contendo o domínio TIR indutora de IFN- β (TRIF, do inglês *TIR domain containing adaptor protein inducing interferon β*). Muitas das vias de sinalização TLR utilizam a molécula adaptadora MyD88, exceto TLR3 que utiliza o domínio TRIF e TLR4 que pode sinalizar por meio das duas moléculas, TRIF e MyD88 (KAWAI e AKIRA, 2010).

Após reconhecimento e ativação do receptor TLR, a molécula adaptadora MyD88 recruta a quinase IRAK4 (do inglês, *IL-1R-associated kinase 4*) que forma um complexo com IRAK1 (do inglês, *IL-1R-associated kinase 1*) e IRAK2 (do inglês, *IL-1R-associated kinase 2*), com o fator 6 associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAF6, do inglês *TNF receptor-associated factor 6*) e com a enzima de conjugação a ubiquitina UBC13 (do inglês, *Ubiquitin-conjugating enzyme*), catalisando a formação de cadeias de poliubiquitinas em TRAF6 e IRAK1. Este complexo, por sua vez, é capaz de ativar as vias MAPK e NF- κ B (KAWAI E AKIRA, 2010). As enzimas complexadas, anteriormente formadas, induzem a ativação das MAP3K, sendo uma etapa crucial para que a MAPK seja induzida. As MAP3K irão fosforilar as MAP2K, dando continuidade à amplificação do sinal envolvido nesta cascata. São conhecidas as MAP3K: quinase 1 ativadora do fator transformador de crescimento β (TAK1, do inglês, *TGF β -activated kinase 1*); quinase reguladora do sinal de apoptose (ASK1, do inglês, *apoptosis signal-regulating kinase 1*); locus de progressão tumoral-2 (TPL2, do inglês, *tumour progression locus 2*); MAPK/ERK quinase quinase 3 (MEKK3, do inglês, *MAPK/ERK kinase kinase 3*) (ARTHUR e LEY, 2013) (Figura 1).

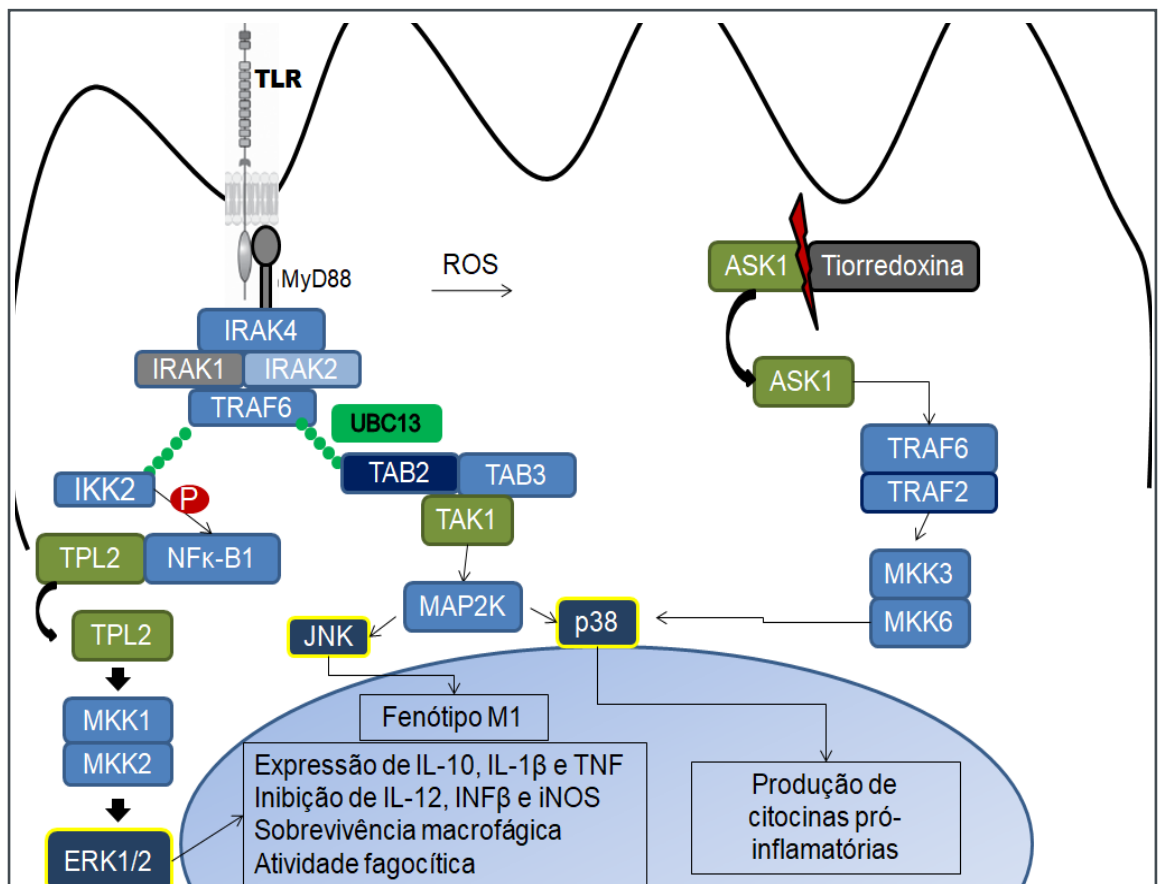


Figura 1- Adaptado de Arthur e Ley, 2013. Desenho esquemático da via de sinalização MAPK em macrófagos após ativação de TLR (receptor semelhante a Toll). Após a ativação de TLR ocorre o recrutamento da molécula adaptadora MyD88, com formação do complexo IRAK4, IRAK1, IRAK2, TRAF6 e da cadeia de poliubiquitina, resultando na cascata que ativará as MAP3K (TPL2 e TAK1) para fosforilar MAP2K, que por sua vez são responsáveis por ativar as MAPK p38, ERK1/2 e JNK. A liberação de radicais livres de oxigênio pode também contribuir para a ativação da MAP3K ASK1, que será capaz de fosforilar as MAP2K, MKK3 e MKK6, que irão ativar MAPK p38.

A TAK1 pode ativar as MAP2K para ambas as vias p38 α e JNK. Para tanto, se liga a TAB1, TAB2 e TAB3 (do inglês, *TAK1-binding protein*). Esse complexo é atraído por meio do TAB2 e TAB3 ao complexo com TRAF6 formado, anteriormente, o que estimula a atividade quinase de TAK1 sobre as MAP2K que irão fosforilar as MAPK, p38 α ou JNK (SHIM et al., 2005).

Já a ativação da via ERK1 e ERK2 em macrófagos através do receptor TLR é mediada por TPL2. Quando a célula não está estimulada, TPL2 se encontra ligado com uma proteína NF- κ B1 (do inglês, *Nuclear factor kappa B1*), que inibe sua atividade quinase. A estimulação do receptor TLR induz a fosforilação de NF- κ B1 por IKK2 (do inglês, *I κ Bkinase*), o que leva a proteólise e liberação do TPL2, que irá fosforilar as MAP2K (MKK1 e MKK2), que por sua vez ativam ERK1 e ERK2 (ROGET et al., 2012).

De forma similar, outro membro da família MAP3K, ASK1, tem sua atividade inibida pela ligação com a tiorredoxina (KYLAROVA et al., 2016). Sua liberação ocorre após a exposição do macrófago ao LPS bacteriano, cujo reconhecimento pelo TLR4 induz a produção de ROS, com conseqüente dissociação da tiorredoxina do complexo com ASK1. Liberada no meio, ASK1 sofre autofosforilação, e na sua forma ativa se

liga com outras proteínas como TRAF6 e TRAF2 (FUJINO et al., 2007), formando um complexo capaz de ativar as MAP2K (MKK3 e MKK6), resultando na fosforilação da via MAPK p38 α (ARTHUR e LEY, 2013; BONNEY, 2017).

Após serem ativadas, as vias MAPK (ERK1, ERK2, JNK e p38 α) podem fosforilar diversas quinases, como a MK2 (do inglês, *MAPK-activated protein kinase2*), MK3, RSK (do inglês, *ribosomal protein S6 kinase*) e MSK (do inglês, *mitogenand stress activated protein kinase*). Tanto o MK2 como o MK3 são alvos da p38 α . Ao fosforilar o MK2, p38 α promove a produção de TNF, pois inibe uma proteína ligante do *tnf*RNAm denominada TTP, cuja função é de bloquear a tradução e consequente síntese de TNF e ao mesmo tempo ativa outra proteína HUR, que inicia a tradução do *tnf*RNAm (RONKINA et al., 2007).

MSK1 e MSK2 podem ser fosforilados por ERK1, ERK2 e p38 α ; uma vez ativadas as MSK em macrófagos, são capazes de promover a transcrição de genes do perfil anti-inflamatório, como os genes responsáveis pela síntese de IL-10 (ANANIEVA et al., 2008) e do receptor antagonista IL-1RA, bloqueador da ação inflamatória de IL-1 (REYSKENS e ARTHUR, 2016).

Sabe-se que a via JNK é importante para que o macrófago adquira o fenótipo M1, pró-inflamatório. Já a via ERK1 e ERK2 tem sido implicada na regulação da produção de citocinas por meio dos mecanismos transcricionais e pós-transcricionais. As citocinas IL-10, TNF e IL-1 β são produzidas após a ativação da via ERK1 e ERK2 por TPL2, e de forma negativa regula a produção IL-12, INF- β e iNOS (ARTHUR e LEY, 2013).

A proteína p38 pode promover o processo inflamatório por ser capaz de engatilhar a produção de citocinas e mediadores IL-1 β , TNF, PGE2, IL-12, COX-2, IL-8, IL-6, IL-3, IL-2, IL-1 e V-CAM1 (YANG et al., 2014).

Já a ERK irá exercer função importante para sobrevivência macrofágica. Sua inibição leva inicialmente a uma depleção dos níveis de ATP, o que não acontece com as vias p38 e JNK, além da perda do potencial da membrana mitocondrial. Mais tardiamente, o bloqueio desta via promove a ativação da via caspase, promovendo apoptose celular. Além disso, a inibição da via ERK contribui para diminuição da atividade fagocítica (MONICK et al., 2008).

2.3 Resposta de macrófagos expostos a *Porphyromonas gingivalis*

Os macrófagos estão em grande quantidade nos tecidos gengivais de indivíduos com periodontite (GEMMELL et al., 2001), podendo apresentar tanto o perfil fenotípico M1 quanto o M2 ativos. Já foi possível verificar uma tendência na mudança fenotípica do perfil M2 para M1 nos tecidos gengivais induzida pela microbiota (YU et al., 2016). A ação de antígenos específicos como o LPS e as gingipaínas de *P. gingivalis* podem isoladamente estimular a mudança de fenótipo dos macrófagos para a via clássica M1 (HOU, YU e LIU, 2017).

P. gingivalis é capaz de induzir a produção de citocinas características da via clássica M1, como IL-1, IL-6, G-CSF, linfotactina, CXCL16, IL-12p40, IL-12p40p70, X, MIP-2, sTNFR1 e sTNFR2 (ZHOU et al., 2005). Isoladamente, as gingipaínas (na forma ativa ou inativa) são capazes de induzir em macrófagos a expressão gênica e proteica de IL-12, IL-23, iNOS, TNF- α , IL-1 β e IL-6 e inibir IL-10 (HOU, YU e LIU, 2017). A ação de HmuY em macrófagos pode promover o aumento da expressão de genes, assumindo um perfil inflamatório, como os de IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 e de um painel de quimiocinas como CCL31, CCL4, CXCL10 e CXCL11 (GMITEREK et al., 2016).

Após internalização, *P. gingivalis* permanece viável dentro do fagossomo por mais de 24 horas, tanto no fenótipo M1 como no M2, o que contribui para evasão do sistema imunitário do hospedeiro. No entanto, a produção de óxido nítrico e consequente destruição bacteriana são maiores nos macrófagos M1 (LAM et al., 2016).

O reconhecimento de antígenos de *P. gingivalis* pelo macrófago via TLR é fundamental na resposta inata, sendo TLR2 e TLR4 descritos no reconhecimento de componentes de membrana da bactéria (BURNS et al., 2006; ZHOU et al., 2005). Além disso, foram observadas em linhagens de células monocíticas humanas THP-1, que o TLR-9 pode estar envolvido no reconhecimento do DNA de *P. gingivalis* e, conseqüentemente, na produção de IL-1 β , IL-6 e TNF (SAHINGUR et al., 2010). O reconhecimento do LPS de *P. gingivalis* se dá principalmente pela via TLR2, promovendo a liberação de citocinas pelos macrófagos (ZHANG et al., 2008).

Há aumento da expressão gênica, através da transdução de sinais induzida pelas vias de sinalização, em macrófagos expostos a *P. gingivalis*. As vias de sinalização predominantes para a resposta imune inata induzida por *P. gingivalis*, tanto pela bactéria viável quanto pelos seus subprodutos, são as MAPK e NF- κ B. Esta sinalização ocorre após a sua ligação ao TLR2 via Myd-88 (YU et al., 2010). Dentre as MAPK induzidas em macrófagos, a MAPK p38 é a mais predominante, sendo necessária para ativação da via NF- κ B (ZHOU e AMAR, 2007). As vias MAPK (p38 e ERK) e NF- κ B são alvos de *P. gingivalis* para liberação de IL-1 β e CXCL8 (JAYAPRAKASH et al., 2017). Após estímulos com as Kgp e Rgp, foi possível verificar níveis elevados de MAPK p38 em relação a ERK1/2. A via JNK é importante na produção de citocinas IL-1 β , TNF e IL-6 pelos macrófagos estimulados pelo LPS de *Pg* (ZHANG et al., 2008). A estimulação com as gingipaínas Kgp e Rgp não parece ser capaz de ativar esta via (GRENIER e TANABE, 2010).

A abundância de macrófagos nas lesões periodontais crônicas contribui para o processo inflamatório e destruição tecidual. Já foi possível observar o aumento da expressão de genes de citocinas, como IL-1 β , IL-10, GM-CSF e IFN- γ , após cultivo de macrófagos da linhagem THP-1 submetidos às gingipaínas RgpA, RgpB e Kgp, tanto na forma ativa como inativa. Além da expressão, estas enzimas proteolíticas são capazes de induzir altos níveis de produção nos macrófagos de IL-1 β , GM-CSF, IFN- γ (FITZPATRICK, WIJEYEWICKREMA e PIKE, 2009), IL-8 e TNF (GRENIER e

TANABE, 2010), o que reforça a importância do estudo destas células na compreensão da interação bactéria-hospedeiro na disbiose periodontal.

Além disso, foi demonstrado que a lipoproteína de membrana HmuY, um importante fator de virulência de *P. gingivalis*, é um potente indutor da produção de citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-6 em células mononucleares, embora também induza IL-10, um importante supressor de moduladores inflamatórios (TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2013). Também em células mononucleares, nas quais os macrófago estão incluídos, a HmuY contribui para ocorrência de apoptose tardia, fenômeno caracterizado pela formação do corpo apoptótico, cujo conteúdo é extravasado no meio extracelular, corroborando para manutenção do processo inflamatório e consequente destruição tecidual (TRINDADE et al. 2011).

3 | CONSIDERAÇÃO FINAL

A incapacidade do hospedeiro em controlar o avanço bacteriano e o perfil de resposta imunológica apresentado faz com que o mesmo apresente maior susceptibilidade à doença periodontal. No entanto, o desafio microbiano exerce papel fundamental no início e na progressão da doença, tornando-se importante a elucidação de como estes patógenos agem na modulação da resposta do hospedeiro, principalmente, os patógenos-chave que são capazes de promover a disbiose na microbiota e subverter o sistema imunitário. Assim, estas descobertas pontuais despertam para uma busca maior no entendimento de como os macrófagos e suas vias de sinalização atuam na resposta a *P. gingivalis*.

REFERÊNCIAS

- ABUSLEME, L. et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. **The ISME Journal**, v. 7, p.1016–1025, 2013.
- ARTHUR, J. S. C.; LEY, S. C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. **Nature Reviews Immunology**, v.13, n.9, p.679-92, 2013. doi: 10.1038/nri3495.
- BEREZOW, A. B.; DARVEAU, R. P. Microbial shift and periodontitis. **Periodontology 2000**, v.55, p.36–47, 2011.
- BONNEY, E. A. Mapping out p38MAPK. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.77, p.e12652, 2017. doi.org/10.1111/aji.12652.
- BURNS, E. et al. Cutting edge: TLR2 is required for the innate response to *Porphyromonas gingivalis*: activation leads to bacterial persistence and TLR2 deficiency attenuates induced alveolar bone resorption. **The Journal of Immunology**, v.177, p.8296–8300, 2006.
- CARVALHO-FILHO, P. C., et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* HmuY in Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, n. 7465852, p.1-9, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7465852>.

CURTIS, M. A., et al. Molecular genetics and nomenclature of proteases of *Porphyromonas gingivalis*. **Journal of Periodontal Research**, v.34, p.464-472, 1999.

DONG, C.; DAVIS, R. J.; FLAVELL, R. A. MAP kinases in the immune response. **Annual Review of Immunology**, v.20, p.55–72, 2002.

FITZPATRICK, R. E.; WIJEYEWICKREMA, L. C.; PIKE, R. N. The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. **Future Microbiology**, v.4, n.4, p. 471-487, 2009.

FUJINO, G. et al. Thioredoxin and TRAF family proteins regulate reactive oxygen species-dependent activation of ASK1 through reciprocal modulation of the N-Terminal homophilic interaction of ASK1. **Molecular and Cellular Biology**, v.27, n.23, p.8152–8163, 2007.

GEMMELL, E. et al. Costimulatory molecules in human periodontal disease tissues. **Journal Periodontology Research**, v.36, p.92-100, 2001.

GEMMELL, E.; YAMAZAKI, K.; SEYMOUR, G. J. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. **Periodontology 2000**, v.43, p.14-40, 2007.

GMITEREK, A. et al. Immune response of macrophages induced by *Porphyromonas gingivalis* requires HmuY protein. **Immunobiology**, v.221, p.1382-1394, 2016.

GRAFF, J. W. et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 22, n. 26, p.21816-25, 2012.doi: 10.1074/jbc.M111.327031.

GRENIER, D.; TANABE, S. *Porphyromonas gingivalis* gingipains trigger a proinflammatory response in human monocyte-derived macrophages through the p38 α mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. **Toxins**, v.2, p.341-352, 2010. doi:10.3390/toxins203034.

GUO, Y.; NGUYEN, K.; POTEPA, J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. **Periodontology 2000**, v.54, n.1, p.15–44, 2010. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00377.x.

HAJISHENGALLIS, G. et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. **Cell Host & Microbe**, v.10, p.497–506, 2011.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v.15, n.1, p. 30–44, 2015. doi:10.1038/nri3785.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. **Molecular Oral Microbiology**, v.27, n.6, p.409–419, 2012. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x.

HOU, Y.; YU, H.; LIU, X. Gingipain of *Porphyromonas gingivalis* manipulates M1 macrophage polarization through C5a pathway. **In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal**, v.53, p.593-603, 2017.

IMAMURA, T. The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontology**, v. 74, p.111-118, 2003.

JAYAPRAKASH, K. et al. PKC, ERK/p38 MAP kinases and NF- κ B targeted signalling play a role in the expression and release of IL-1b and CXCL8 in *Porphyromonas gingivalis* infected THP1 cells. **APMIS**, v.125, p. 623–633, 2017.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. **Nature Immunology**, v.11, n.5, p.373-384, 2010.

- KYLAROVA, S. et al. Cysteine residues mediate high-affinity binding of thioredoxin to ASK1. **The FEBS Journal**, v.283, p.3821-3838, 2016.
- LAM, R. S. et al. Unprimed, M1 and M2 macrophages differentially interact with *Porphyromonas gingivalis*. **PLoS ONE**, v.11, n.7, p.e0158629, 2016. doi:10.1371/journal.pone.015862.
- MANTOVANI, A. et al. M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. **TRENDS in Immunology**, v.25, n.12, p. 677-686, 2004.
- MARTINEZ, F. O.; HELMING, L.; GORDON, S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. **Annual Review of Immunology**, v.27, p.451–83, 2009.
- MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. **Periodontology 2000**, v.69, p.7-17, 2015.
- MILLS, C. D. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease. **Critical Reviews in Immunology**, v.32, n.6, p.463-488, 2012.
- MONICK, M. et al. Constitutive ERK MAP kinase activity regulates macrophage ATP production and mitochondrial integrity1. **Journal of Immunology**, v.180, n.11, p.7485-7496, 2008.
- MOSSER, D. M.; EDWARDS, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. **Nature Reviews Immunology**, v.8, n.12, p.958–969, 2008. doi:10.1038/nri2448.
- MURRAY, J. P. Macrophage polarization. **Annual Review of Physiology**, v.79, n.1, p. 541-566, 2017. doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339
- MUKHOPADHYAY, S. et al. MARCO, an innate activation marker of macrophages, is a class A scavenger receptor for *Neisseria meningitidis*. **European Journal of Immunology**, v.36, p. 940–949, 2006.
- NAKAYAMA, M.; OHARA, N. Molecular mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*-host cell interaction on periodontal diseases. **Japanese Dental Science Review**, p.1-7, 2017, doi:10.1016/j.jdsr.2017.06.001.
- O'BRIEN-SIMPSON, N. M., et al. A therapeutic *Porphyromonas gingivalis* gingipain vaccine induces neutralising IgG1 antibodies that protect against experimental periodontitis. **NPJ Vaccines**, n.16022, p.1-11, 2016. doi:10.1038/npjvaccines.2016.22;
- OLCZAK ,T.; SIUDEJA, K.; OLCZAK, M. Purification and initial characterization of a novel *Porphyromonas gingivalis* HmuY protein expressed in *Escherichia coli* and insect cells. **Protein Expression and Purification**, v.49, p.299–306, 2006.
- OLCZAK, T. et al. Species specificity, surface exposure, protein expression, immunogenicity, and participation in biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* HmuY. **BMC Microbiology**, v.10, n.134, p.1-10, 2010.
- OLCZAK, T.; SOSICKA, P.; OLCZAK, M. HmuY is an important virulence factor for *Porphyromonas gingivalis* growth in the heme-limited host environment and infection of macrophages. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.467, p.748-753, 2015.
- REYSKENS, K. M. S. E.; ARTHUR, J. S. C. Emerging Roles of the Mitogen and Stress Activated Kinases MSK1 and MSK2. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v.4, n.56, p.1-8, 2016.
- ROGET, K. et al. IKK2 regulates TPL-2 activation of ERK-1/2 MAP kinases by direct phosphorylation of TPL-2 serine 400. **Molecular and Cellular Biology**, v.32, p.4684–4690, 2012.

- RONKINA, N. et al. The mitogen-activated protein kinase (MAPK)-Activated Protein Kinases MK2 and MK3 cooperate in stimulation of tumor necrosis factor biosynthesis and stabilization of p38 MAPK. **Molecular and cellular biology**, v.27, n.1, p.170-181, 2007.
- SAHINGUR, S. E. et al. DNA from *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* induce cytokine production in human monocytic cell lines. **Molecular Oral Microbiology**, v.25, n.2, p.123-135, 2010. doi:10.1111/j.2041-1014.2009.00551.x.
- SANTOS-LIMA et al. ***Porphyromonas gingivalis* na periodontite: por que estudar seus fatores de virulência com ferramentas in silico?** As Ciências Biológicas e da Saúde na Contemporaneidade, Atena Editora, 2019.
- SHIM, J-H. et al. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways *in vivo*. **Genes & development**, v.19, n.22, p.2668–2681, 2005.
- SICA, A.; MANTOVANI, A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* Veritas. **The Journal of Clinical Investigation**, v.122, n.3, p.787-795, 2012. doi:10.1172/JCI59643.
- SILVA, M. K. et al. Genetic factors and the risk of periodontitis development: findings from a systematic review composed of 13 studies of meta-analysis with 71,531 participants. **International Journal of Dentistry**, p.1-9, 2017. doi:10.1155/2017/1914073.
- TRINDADE, S. C. et al. Induction of interleukin (IL)-1b, IL-10, IL-8 and immunoglobulin G by *Porphyromonas gingivalis* HmuY in humans. **Journal of Periodontology Research**, v.47, n.1, p.27-32, 2011.
- TRINDADE, S. C. et al. *Porphyromonas gingivalis* HmuY-Induced Production of Interleukin-6 and IL-6 Polymorphism in Chronic Periodontitis. **Journal of Periodontology**, v.84, p.650-655, 2013.
- WANG, N.; LIANG, H.; ZEN, K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1–M2 polarization balance. **Frontiers in immunology**, v.5, n.614, p.1-9, 2014.
- YANG, Y. et al. Functional roles of p38 mitogen-activated protein kinase in macrophage-mediated inflammatory responses- review article. **Mediators of Inflammation**, p. 1-13, 2014. doi:10.1155/2014/35237.
- YU, T. et al. Enhanced activity of the macrophage M1/M2 phenotypes and phenotypic switch to M1 in periodontal infection. **Journal Periodontology**, v.2016, p.1-2, 2016.
- YU W-H. et al. Bioinformatics analysis of macrophages exposed to *Porphyromonas gingivalis*: implications in acute vs. chronic infections. **PLoS ONE**, v.5, n.12, p.e15613, 2010. doi:10.1371/journal.pone.0015613.
- ZHANG, D. et al. Lipopolysaccharide (LPS) of *Porphyromonas gingivalis* induces IL-1 β , TNF- α and IL-6 production by THP-1 cells in a way different from that of *Escherichia coli* LPS. **Innate Immunity**, v.14, n.2, p.99-107, 2008.
- ZHANG, W.; LIU, H. T. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. **Cell Research**, v.12, n.1, p.9-18, 2002.
- ZHOU, Q, AMAR, S. Identification of signaling pathways in macrophage exposed to *Porphyromonas gingivalis* or to its purified cell wall components1. **The Journal of Immunology**, v.179, p.7777-7790, 2007.
- ZHOU, Q. et al. Cytokine profiling of macrophages exposed to *Porphyromonas gingivalis*, its lipopolysaccharide, or its FimA protein. **Infection and immunity**, v.73, n.2, p.935–943, 2005.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia. Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Também possui seu segundo Pós doutoramento pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com Análise Global da Genômica Funcional e aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Palestrante internacional nas áreas de inovações em saúde com experiência nas áreas de Microbiologia, Micologia Médica, Biotecnologia aplicada a Genômica, Engenharia Genética e Proteômica, Bioinformática Funcional, Biologia Molecular, Genética de microrganismos. É Sócio fundador da “Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde” (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Como pesquisador, ligado ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-401-6

