



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



ELISSA TORRES DE MATTOS

# A DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR E ARTEROSCLEROSE

Monografia apresentada a Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba da  
Universidade Estadual de Campinas,  
como parte dos requisitos para obtenção  
do título de Especialista em Periodontia.

187

PIRACICABA

2002

140055

ELISSA TORRES DE MATTOS



1290005122

TCE/UNICAMP  
M436d  
FOP

A DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA  
DOENÇA CARDIOVASCULAR E ARTEROSCLEROSE

Monografia apresentada a Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba da  
Universidade Estadual de Campinas,  
como parte dos requisitos para obtenção  
do título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Antônio Wilson Sallum

PIRACICABA

2002

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
BIBLIOTECA

Unidade - FOP/UNICAMP

TCE/UNICAMP

M436d Ed.

Vol. .... Ex. ....

Tombo 5122

C  D

Proc. 16P-134/2010

Preço R\$ 11,00

Data 20/11/10

Registro 34979

### Ficha Catalográfica

M436d Mattos, Elissa Torres de.  
A doença periodontal como fator de risco para doença cardiovascular e arterosclerose. / Elissa Torres de Mattos. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2002.  
76f. : il.

Orientador : Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum.  
Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontite. 2. Coração. I. Sallum, Antônio Wilson. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

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

Aos meus pais, Egas e Marilene e ao meu marido, Marlon por tanto amor, compreensão e incentivo. Vocês foram os responsáveis por esta realização. Não medem esforços para me fazer feliz.

A minha irmã, Sílvia que mesmo tão longe, aos domingos imaginava eu dentro do ônibus. Ao meu irmão, Egas Campolim que instalou os programas no computador e tornou possível este o trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Aos professores, pelo conhecimento transmitido, dedicação, amizade e paciência, expresseo meu profundo reconhecimento.

Aos pacientes e funcionários, graças aos quais foi possível essa jornada em busca do aprendizado.

As minhas colegas: Adriana, Ana Lúcia, Fabíola, Fernanda, Graziela, Ivana, Lícia, Lidiane, Márcia, Sabrina e Rita.

Ir além do dever, sempre.

(Marilene Hutten Torres)

## SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1. INTODUÇÃO	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR	11
2.2 DOENÇA PERIODONTAL x DOENÇA CARDIOVASCULAR	24
DISCUSSÃO	64
CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

## RESUMO

Este trabalho tem por objetivo estudar a relação entre a doença periodontal e doença cardíaca (arteriosclerose e infarto agudo do miocárdio). A periodontite, doença infecciosa e inflamatória crônica é descrita na literatura como fator de risco a doença cardiovascular, que persiste como a maior causa de morte no mundo. Bactérias periodontopatogênicas foram encontradas nas paredes espessas das artérias coronárias, e em vitro mostraram habilidade de manterem-se vivas dentro das células, em vacúolos. A presença do fenótipo monocítico inflamatório pode ser a base biológica em comum. Vários estudos foram realizados nas últimas décadas em metodologias diferentes: longitudinais, meta-análises, transversais, caso-controle; porém nenhum destes representa o modelo ideal. A relação entre estas patologias deve ser estudada a nível molecular, e se os dados assim se confirmarem, a Periodontia será de relevada importância para a medicina mundial.

## ABSTRACT

The aim of this paper was to study the relationship between periodontal disease and heart disease (atherosclerosis and stroke). Periodontitis, a chronic infection disease, is described in the literary as a risk factor for cardiovascular disease, that it is the major cause of death in the world. Periodontopathogens were found on the thick walls of coronary arteries, and in vitro were able to be alive in the cells, inside of vacuoles. The presence of inflammatory phenotype monocytes may be the biological base in common. Many studies were done throughout the last decade in different methodology: longitudinal, meta-analysis, cross-sectional, case control; but none of those represents an ideal model. The relationship between these pathologies must be studied in a molecular level, and if the data get confirmed, Periodontics will be very important for the medicine world.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é compreendida como uma reação inflamatória dos tecidos de proteção (gengiva livre e gengiva inserida) e de suporte (cimento, osso alveolar, e ligamento periodontal) do dente, através de um processo infeccioso mediado principalmente por microorganismos gram negativos e anaeróbios (BECK, J. *et al.*, 1998).

Desde a muito tempo relaciona-se esta doença com diversas alterações sistêmicas. Recentemente, a partir de uma série de estudos, a doença periodontal foi relacionada como fator de risco para o aparecimento de arteriosclerose e doença cardíaca coronária (LOESCHE, W.J. *et al.*, 1998).

A arteriosclerose, de modo geral, tem sido definida como uma doença progressiva do sistema circulatório, causada por obstrução de artérias de porte médio ou grande através da placa arteromatosa ou trombo. Em casos extremos, quando as artérias coronarianas sofrem oclusão trombótica, podem ocorrer episódios de infarto agudo do miocárdio. Cerca de 50% das mortes nos Estados Unidos são atribuídas às complicações da arteriosclerose. O desenvolvimento da doença é lento e sua causa é multifatorial. Sabe-se que fumo, idade, dieta, classe social, colesterol, hipertensão e diabetes estão entre os fatores de risco (HERZBERG, M.C. e MEYER, M.W., 1998; HOSHIPURA, K.J. *et al.*, 1996).

A infecção é um fator de risco para a arterogênese e problemas tromboembólicos, este fato é consagradamente reconhecido na patologia cardíaca (ROSS, R., 1998; MATTILA, K.J. *et al.*, 1998). Bactérias gram negativas e lipopolissacarídeos podem induzir a infiltração de células inflamatórias nos principais

vasos sangüíneos, desencadeando uma série de transtornos, culminando na coagulação intravascular. Através de bacteremias transitórias patógenos periodontais entram na circulação sangüínea, promovendo eventos inflamatórios pela liberação de mediadores, e são encontrados dentro da placa arteromatosa (HERZBERG, M.C. e MEYER, M.W., 1998; DORN, B.R. *et al.*, 1999; KINANE D.F., 1998).

Doença periodontal e doença cardiovascular parecem ter várias características em comum, ambas afetam indivíduos de maior idade, do sexo masculino, de nível sócio-econômico mais baixo, fumantes, hipertensos, estressados. Assim, sugere-se que as duas doenças possam ter um mesmo perfil etiológico. (LOESH, W.J.; SCHORK A.; TERPENNING M. S., 1998).

Este trabalho tem por objetivo relacionar a doença periodontal à etiologia da arteriosclerose e da doença cardíaca coronária, enfocando os mecanismos microbiológicos de ligação entre as duas patologias. Constitui-se de uma primeira revisão breve sobre doença cardiovascular, outra revisão sobre a associação de ambas doenças e a discussão final.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR (ROBBINS, S., 1994)

#### Definição

É um distúrbio que atinge os vasos do coração. A vasculopatia pode ser secundária, quando os vasos são afetados por lesões em estruturas adjacentes; ou primária, quando as lesões ocorrem nos próprios vasos. Em geral, todos os tipos de doenças dos vasos são significativos porque podem (1) enfraquecer as paredes dos vasos e levar a dilatação ou ruptura, (2) estreitar a luz dos vasos e produzir isquemia ou (3) lesar o forro endotelial e provocar trombose intravascular.

As vasculopatias podem afetar as artérias, e destas, a mais prevalente e clinicamente significativa é a arteriosclerose. No passar do tempo esse distúrbio afeta virtualmente todos os indivíduos em certo grau. Para compreender as doenças que afetam os vasos deve-se considerar algumas características específicas anatômicas e funcionais dessas estruturas.

#### Artérias

As artérias se dividem em três categorias com base em seus tamanhos e certos aspectos histológicos: (1) artérias grandes ou elásticas, incluindo a aorta; (2) artérias de médio calibre ou musculares e (3) artérias pequenas.

A diferenciação desses três tipos de artérias é de considerável importância na patologia, pois cada vaso tende a estar envolvido em processos patológicos específicos e a ter o seu próprio padrão de lesões patológicas. Assim a arteriosclerose, em grande parte, é uma enfermidade da artérias elásticas e

musculares, ao passo que a hipertensão está associada com alterações funcionais e estruturais das artérias musculares pequenas e arteríolas que formam os vasos de resistência.

Todas artérias caracteristicamente possuem três camadas – uma túnica íntima, uma túnica média e uma túnica adventícia; mais claramente discerníveis nos vasos maiores.

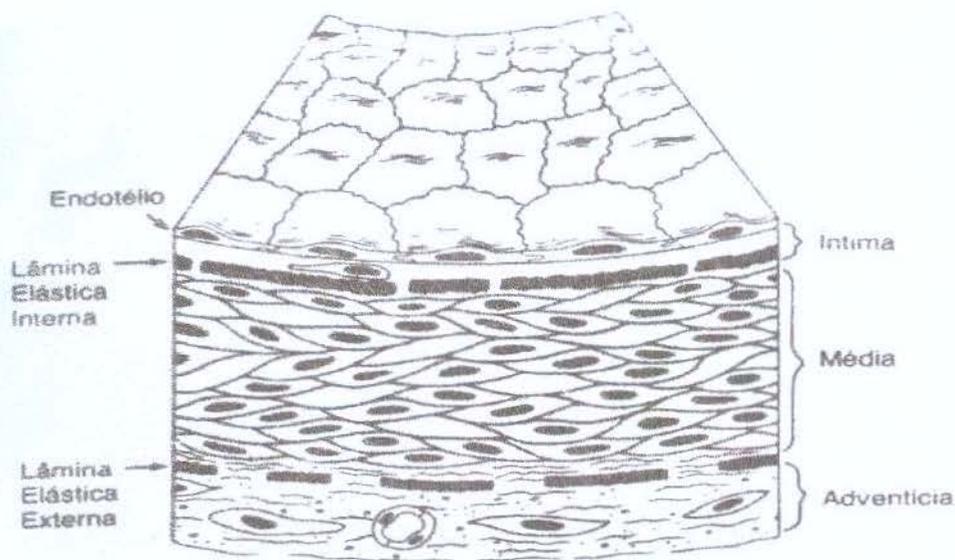


Figura 1- corte transversal ilustrativo de artéria

A túnica íntima se compõe de um forramento de células endoteliais com tecido conjuntivo subendotelial subjacente. A camada do endotélio contínuo que forra as artérias e veias forma a única camada tromborresistente entre o sangue e os tecidos subendoteliais potencialmente trombogênicos. A integridade do endotélio é fundamental para a manutenção da estrutura e função normais de toda a parede do vaso. Além de induzir fenômenos trombóticos, a lesão endotelial pode ser responsável, pelo menos em parte, pelo início da arterosclerose. As células endoteliais atuam como barreira permeável, estão envolvidas na manutenção da

interface trombogênica sangue-tecido, na modulação do fluxo sanguíneo e resistência vascular, e na regulação das reações imunes e inflamatórias, além do crescimento de outros tipos celulares.

A lâmina elástica interna não é uma estrutura contínua, mas sim interrompida por fenestras, através das quais as células musculares lisas da média podem migrar para dentro da íntima.

A túnica média é rica em fibras elásticas separadas por camadas alternantes de células musculares lisas. Via de regra, é mal vascularizada, e as camadas musculares lisas internas dependem da difusão direta a partir da luz do vaso. Além de seu papel já estabelecido de vaso constrição e dilatação, as células musculares lisas são capazes de sintetizar vários tipos de colágeno, elastina e os proteoglicanos do espaço extracelular. Essas células são responsáveis pela colagenização da íntima na arteriosclerose. Elas também migram e proliferam, e ambos esses processos parecem ser fundamentais na reação da parede vascular à agressão. Assim como os fibroblastos, essas células possuem receptores para a lipoproteína de baixa densidade, bem como o complemento das enzimas que regulam o metabolismo intracelular do colesterol. Finalmente, essas células não normalmente fagocíticas, podem ser estimuladas a realizar pinocitose e fagocitose e desenvolver uma variedade de enzimas hidrolíticas, que podem ser importantes no acúmulo de lípidos na parede do vascular durante a arteriosclerose.

A túnica adventícia é uma camada mal definida de tecido conjuntivo no qual estão dispersos fibras nervosas elásticas e pequenos vasos nutritivos com paredes finas.

### Linfáticos

Com função principal de um sistema de drenagem protetor, os linfáticos também constituem uma via importante para a disseminação de doença pela condução de bactérias e células tumorais a locais distantes.

### Arteriosclerose

Literalmente arteriosclerose quer dizer “endurecimento das artérias”; todavia, mais precisamente, o termo se refere a um grupo de distúrbios que possuem em comum o espessamento e a perda de elasticidade das paredes arteriais. O termo arteriosclerose envolve três variantes morfológicas diferentes: arterosclerose, caracterizada pela formação de arteromas (placas fibrogordurosas na íntima); esclerose cálcica na média, de Monckeberg, caracterizada pela calcificação da média das artérias musculares; e arteriosclerose, marcada pelo espessamento proliferativo ou hialino das pequenas artérias ou arteríolas. Como a arterosclerose é de longe a mais comum e a forma mais importante da arteriosclerose, os termos via de regra, são usados intercambiavelmente, a não ser que haja especificação em particular.

Dentre as doenças do mundo ocidental, a arterosclerose é, de longe, o principal distúrbio que leva a morte e a grave morbidade. Embora qualquer artéria possa ser afetada, a aorta e o sistema cerebral e coronário são os alvos principais. Os infartos do miocárdio isoladamente são responsáveis por 20 a 25% de todas as mortes nos Estados Unidos, quase integralmente atribuíveis a arterosclerose. Apesar de uma recente redução na mortalidade devido a cardiopatia coronária,

cerca de 50% de todas as mortes nos Estados Unidos ainda se devem às doenças arteroscleróticas. Dois objetivos mais perseguidos na pesquisa médica hoje em dia são uma compreensão do motivo por que algumas pessoas têm enfermidades leves, somente, ao passo que outras são gravemente afetadas, e a descoberta da causa ou causas dessa doença avassaladora.

### Definição

A arteriosclerose é uma doença das artérias musculares grandes e médias. A lesão básica – o arteroma ou placa fibrogordurosa – consiste em uma placa focal elevada dentro da íntima, tendo um núcleo de lipídio (principalmente colesterol, via de regra formando complexos com proteínas, e ésteres de colesterol) e uma capa fibrosa de revestimento. Esses arteromas são esparsos, mas com o avanço da doença, tornam-se cada vez mais numerosos, algumas vezes cobrindo literalmente toda a superfície da íntima. À medida que as placas aumentam de tamanho, elas progressivamente invadem a luz da artéria, bem como a média subjacente. Em consequência, os arteromas comprometem o fluxo arterial de sangue e enfraquecem as artérias afetadas.

### Fatores de risco

A idade tem influência dominante no desenvolvimento da arterosclerose clinicamente significativa; aumentando a cada década até 85 anos.

Existem diferenças sexuais marcantes na incidência e gravidade da arterosclerose. Significativamente, o infarto do miocárdio é incomum nas mulheres pré-menopáusicas, e na faixa etária de 35 a 55, a taxa de mortalidade dos homens brancos é cerca de cinco vezes mais do que a das mulheres brancas.

A predisposição familiar pode representar o agrupamento de outros fatores de risco dentro de famílias em vez de uma predisposição genética singular. Todavia, existem famílias com altas taxas de mortalidade nas quais nenhum fator de risco conhecido parece estar influenciando.

Dos vários fatores de risco, quatro, são da maior importância: 1- hiperlipedemia, 2- hipertensão, 3- tabagismo e 4- diabete.

Hiperlipedemia – Quanto maior o nível maior o risco, e quando se ultrapassa o nível de 200mg Hg, o risco aumenta significativamente. A associação mais marcante está com a elevação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), a molécula de proteína mais rica em colesterol; entretanto a hiper-trigliceridemia com maiores concentrações de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) também parece aumentar o risco. Por outro lado, os níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL) são inversamente relacionados com o risco. A LDL e a HDL funcionam primariamente no transporte de colesterol endógeno para as células do corpo. Cerca de 70% do colesterol plasmático total nos americanos normais estão contidos no LDL, a lipoproteína que mais intensamente está relacionada com arterosclerose.

Hipertensão - A pressão sanguínea acelera a arterogênese. Quanto maior a pressão maior o risco. O aumento de cardiopatia isquêmica é associado com o aumento da pressão sistólica acima de 160mm Hg, e pressão diastólica maior que

70mm Hg. Após a idade de 45 anos a hipertensão é um fator de risco maior que a hipercolesterolemia.

Tabagismo - um ou mais maços de cigarro por dia aumenta a taxa de mortalidade por cardiopatia isquêmica em 70 a 200% do que para os não fumantes.

Diabete - O diabete está associado a um aumento da arterosclerose observado na necropsia, a um aumento de duas vezes na incidência do infarto do miocárdio nos diabéticos comparados aos não diabéticos.

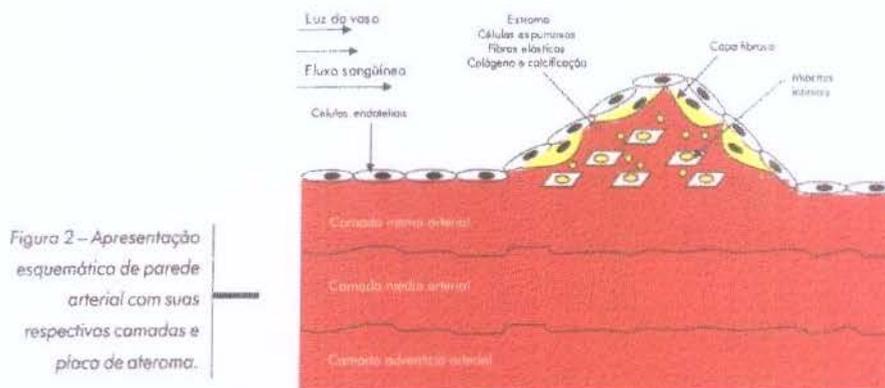
Outros fatores de risco - Atividade física insuficiente, stress, obesidade, uso de contraceptivos, hiperuricemia, ingestão de alto teor de carboidratos.

#### A placa arteromatosa

Histologicamente, as placas possuem essencialmente três componentes: 1- células, incluindo células musculares lisas, macrófagos e leucócitos; 2- tecido conjuntivo, incluindo colágeno, fibras elásticas e proteoglicans; e 3- depósitos lipídicos intra e extracelular. Tipicamente, as placas se compõem de uma parte superficial (a cobertura fibrosa), composta de células musculares lisas com alguns leucócitos e tecido conjuntivo relativamente denso; uma área celular abaixo e ao lado da cobertura, consistindo em uma mistura de macrófagos, células musculares lisas e linfócitos T; e um núcleo necrótico mais profundo, no qual existe uma massa desorganizada de material lipídico, fendas de colesterol, resquícios celulares, células espumosas impregnada de lipídio, fibrina e outras proteínas plasmáticas. O lipídio primariamente é o colesterol e éster de colesterol.

## Formação da placa de ateroma

- Infância** → **Adolescência**
- Espessamento da camada íntima arterial.
  - Formação de agregados nodulares de tecidos fibroblásticos, denominados estrias de gorduras (colesterol dentro de macrófagos e células musculares – células espumosas).
- Células espumosas se depositam na íntima das artérias e são encontradas na aorta, na coronária e nas artérias cerebrais, ainda na adolescência.**



### Patogenia

#### Hipótese da reação à agressão

Essa teoria, formulada por Ross e Glomset em 1976, e modificada em 1986, afirma que as lesões da arteriosclerose são iniciadas como resposta a alguma forma de lesão do endotélio arterial. Focos de lesão podem levar a uma maior permeabilidade aos elementos do plasma, incluindo lipídios, e permitir com que as plaquetas e monócitos se fixem ao endotélio ou tecido conjuntivo subendotelial. Fatores liberados das plaquetas ou monócitos ativados então causam migração das células musculares para dentro da íntima, seguida de proliferação. Células musculares lisas fazem síntese de componentes da matriz extracelular levando ao

acúmulo de colágeno, fibras elásticas e proteoglicans. Os monócitos também penetram na íntima, transformam-se em macrófagos, acumulam lipídios e contribuem para a evolução da lesão.

A hiperlipedemia crônica por si mesma incite a lesão endotelial, primeiro componente da arterogênese, assim como fatores de risco como tabagismo e hipertensão pode causar lesão endotelial ou maior permeabilidade vascular.

O segundo componente da arterogênese é a proliferação das células musculares lisas dentro da íntima. Vários mitógenos musculares oriundos das células ou soro têm sido responsabilizados por tal proliferação. Principal deles é o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) produzido pelas plaquetas, macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas. As células musculares lisas acumulam grande quantidade de colesterol e ésteres, juntamente com os macrófagos infiltrantes, dão origem as células espumosas na placa.

O terceiro componente de teoria é o papel dos macrófagos. Os monócitos migram para dentro da íntima e transformam-se em macrófagos impregnados de lipídios. Em vista do grande número de produtos de secreção e atividades biológicas do macrófago, é provável que tenham papel na progressão da lesão. Produzem a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral que aumentam a adesividade dos leucócitos, e podem modular a proliferação de células musculares lisas nas lesões.

#### Significado clínico

As lesões por si não causam sinais nem sintomas, causam doença clínica ou sintomas por: 1- estreitar a luz do vaso, causando atrofia isquêmica; 2- ocluir repentinamente a luz por trombose superposta ou hemorragia dentro de um

arteroma, produzindo pleno infarto; 3- dar o local para trombose, e depois embolia; 4- enfraquecer a parede de um vaso, seguindo-se formação de aneurisma ou ruptura.

Segundo ROSS, R. (1999), arteriosclerose é uma doença inflamatória. Possíveis causas de disfunção endotelial levando a arteriosclerose incluem uma elevada concentração de LDL, radicais livres causados pelo tabagismo, hipertensão, diabete, alterações genéticas, infecção por microorganismos como herpes vírus ou *Chlamydia pneumoniae*; e a combinação desses outros fatores. A disfunção endotelial resulta da injúria ao tecido e leva a respostas compensatórias que alteram as propriedades normais homeostáticas, como aumento de permeabilidade, adesão de leucócitos e plaquetas. A injúria induz o endotélio a ter propriedades coagulantes ao invés de anticoagulantes, e a formar moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Se a resposta inflamatória não neutralizar efetivamente ou remover os agentes agressores, o processo continua indefinidamente. Dessa forma, a resposta inflamatória modula a migração e proliferação de células musculares. Assim as paredes vão aumentando a espessura e o vaso vai dilatando para que o lúmen permaneça inalterado, esse processo é conhecido como remodelação. Porém, com o contínuo ciclo inflamatório, a artéria pode não mais compensar com a dilatação, e a lesão invade o lúmen alterando o fluxo sanguíneo.

Como células inflamatórias, os granulócitos estão raramente presentes, e a resposta é mediada por monócitos derivados de macrófagos e específicos subtipos de linfócitos T em estágios diversos da doença. Com a inflamação contínua, aumentam o número de macrófagos e linfócitos que migram do sangue e se multiplicam entre a lesão. A ativação dessas células leva a liberação de enzimas hidrolíticas, citocinas e fatores de crescimento, que podem induzir futuros danos e

eventualmente a focos de necrose. Assim, ciclos de acúmulos de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares e formação de tecido fibroso levam a uma reestruturação da lesão que se torna coberta por uma cápsula fibrosa que contém lipídeo e tecido necrótico, chamada de lesão complicada.

Arteriosclerose é claramente uma doença inflamatória e não resulta simplesmente pelo acúmulo de lipídeos. "Se pudéssemos modificar seletivamente os componentes destrutivos inflamatórios nas artérias e manter os de proteção intactos, poderíamos criar novos meios de diagnóstico e de tratamento para a doença em que 50% dos pacientes com doença cardiovascular não possuem hipercolesteromia" (Russel Ross, 1999).

Segundo FUSTER, V. *et al.* em 1992, a lesão vascular e a formação do trombo são eventos chaves na origem e progressão da arteriosclerose e na patogênese de síndrome coronariana aguda. Foi proposta uma classificação patofisiológica de lesão vascular que é dividida em três tipos. Tipo I consiste na alteração de células endoteliais sem substancial mudança morfológica; Tipo II, desnudação endotelial e danos na íntima mantendo intacta a lâmina elástica interna; e Tipo III, desnudação endotelial com danos na íntima e média.

A injúria Tipo I ao endotélio é causada por distúrbio no fluxo sanguíneo (áreas de bifurcação arterial), hipercolesteromia, aminas vasoativas circulantes, imunocomplexos, infecção, e irritantes químicos do cigarro. Desta forma ocorre a acumulação de lipídeos e monócitos (macrófagos), característica predominante nesta região.

A liberação de produtos tóxicos pelos macrófagos leva a lesão Tipo II, caracterizada pela adesão de plaquetas. Macrófagos e plaquetas, juntamente com o

endotélio, podem liberar vários tipos de fatores de crescimento que levam a simultânea migração e proliferação de células musculares a um processo que pode contribuir na formação da lesão da fibrointima ou ocasionalmente da cápsula externa, predominantemente lesão lipídica.

A lesão lipídica contornada por uma cápsula fina pode facilmente romper tornando-se lesão Tipo III e gerar a formação de trombo. Quando o trombo é pequeno eles podem se organizar e contribuir na formação placa arteromatosa. Quando o trombo é grande e oclusivo, podem contribuir para a síndrome coronariana aguda, como infarto do miocárdio.

### Fenômenos da placa de ateroma na lesão vascular aguda

- Ruptura;
- Hemorragia dentro da placa;
- Formação de trombo na superfície nova da placa;
- Calcificação.

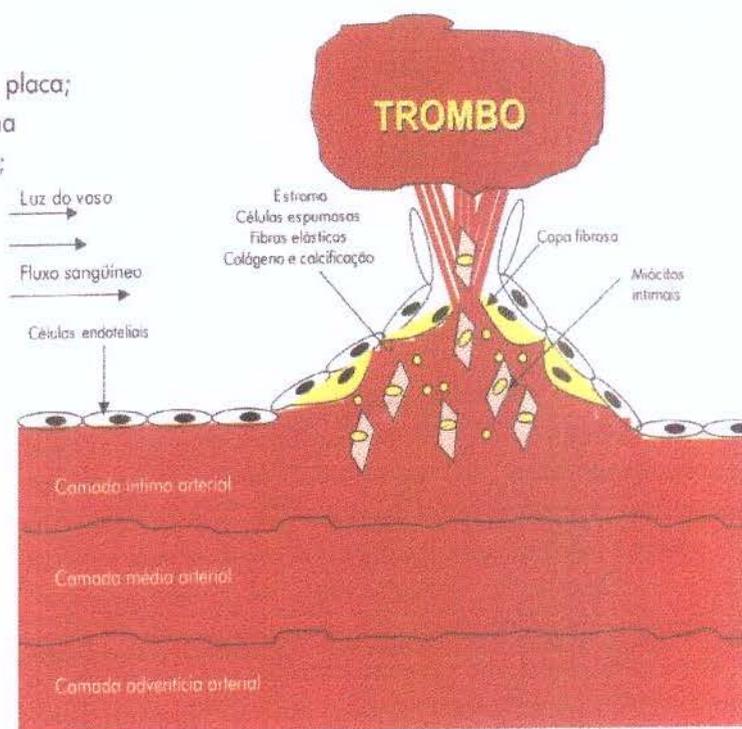


Figura 3 – Evento isquêmico vascular agudo.

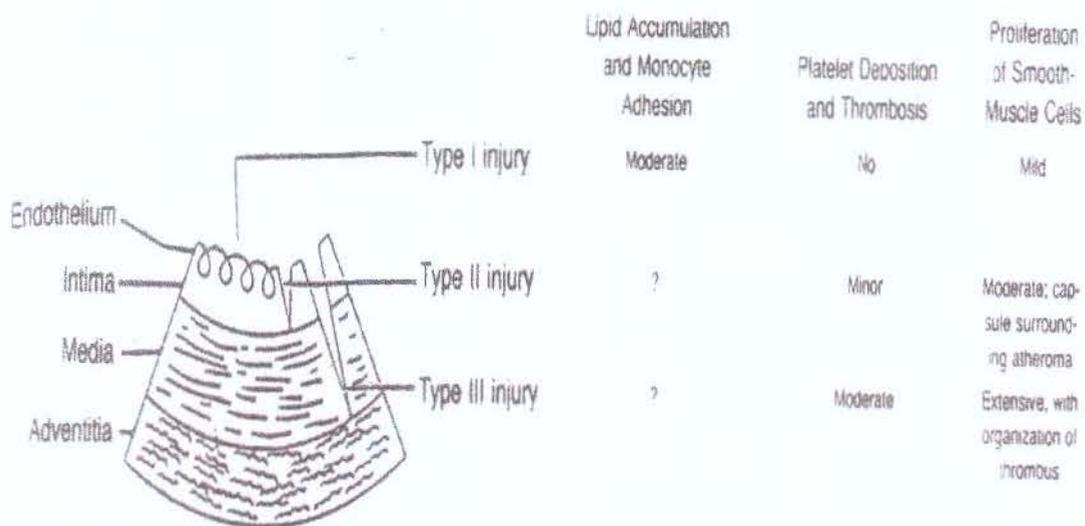


Figura 4 – injúria ao endotélio

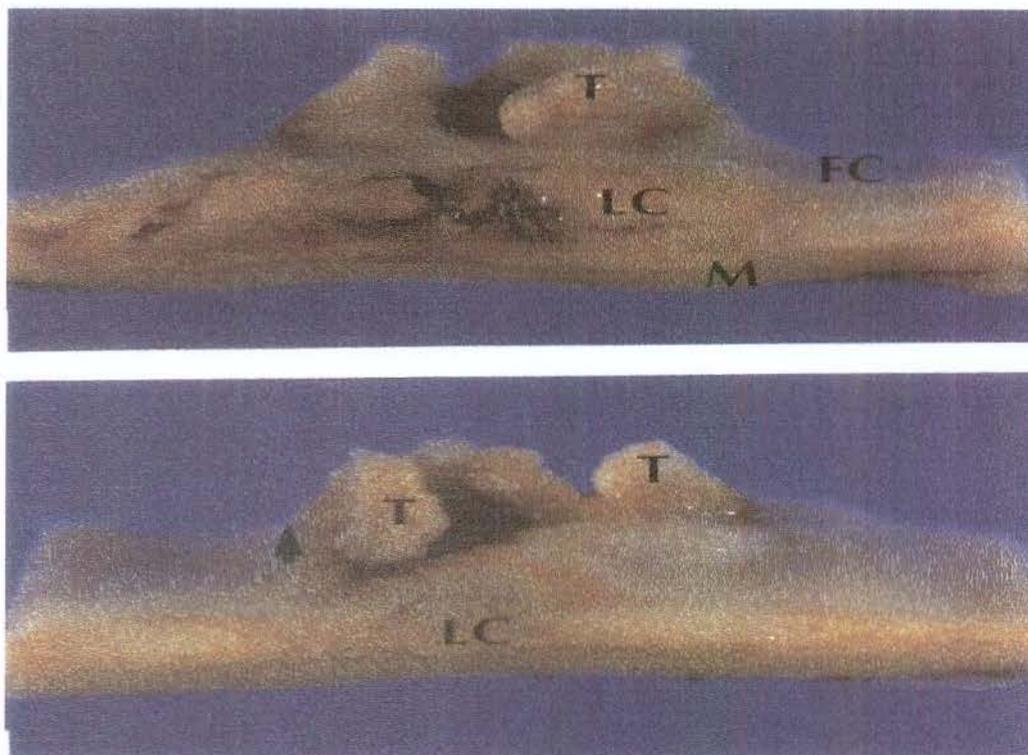


Figura 5 – placa de arteroma corte transversal

## 2.2 DOENÇA PERIODONTAL X DOENÇA CARDIOVASCULAR

A década de 60 parece ter sido em que se correlacionou, pela primeira vez, a doença periodontal e as doenças cardíacas. Um artigo pioneiro foi publicado por MACKENZIE, R.S. e MILLARD, H.D. em 1963. A idéia inicial dos autores era relacionar perda óssea alveolar com diabetes e verificar as alterações arteriais nos diabéticos. Para isso, foram analisados 60 indivíduos com diabetes confirmada, 64 indivíduos com suspeita de diabetes, 54 arteroscleróticos não diabéticos e um grupo de 74 pacientes saudáveis para o controle. Como resultado a única categoria a exibir maior perda óssea em relação ao grupo controle foi a dos arteroscleróticos não diabéticos, com 62% dos indivíduos. Essa diferença não foi estatisticamente significativa pelo número pequeno da amostra.

Há vários consagrados fatores de risco para a doença coronariana, porém, apenas na década de 80 surgiram evidências de ligação entre inflamação e doença coronariana. O primeiro autor a sugerir, SPODICK, D.H. em 1985, afirma que certas infecções bacterianas estão envolvidas na patogênese da doença cardíaca coronariana, entre elas as infecções dentárias.

NERY *et al.* em 1989, relataram que fatores de risco clássicos para doenças cardíacas (hipertensão, hipercolesterolemia, fumo) podem apenas representar cerca da metade a dois terços dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Demonstraram que infecções orais crônicas apresentavam grandes associações com doença como o infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, desde que associados a outros fatores de risco, tais como: idade, fumo, diabetes, hipertensão e elevação do triglicérido sérico.

SYRJÄNEN, J. *et al.* em 1989 realizaram um estudo em 40 pacientes com idade até 50 anos portadores de infarto cerebral isquêmico e 40 pacientes escolhidos aleatoriamente para controle, distribuídos em grupos por sexo e idade. Os exames odontológicos se deram um mês após o episódio do infarto cerebral. Má higiene oral e presença de supuração em bolsas foram encontradas mais em indivíduos de sexo masculino do grupo com infarto cerebral isquêmico que no grupo controle. A falta de associação dos grupos em pacientes do sexo feminino foi pelo pequeno número de indivíduos e por estas apresentarem melhor higiene oral. Infecções severas crônicas foram associadas com infarto cerebrais em 40 % dos pacientes e em 5% do grupo controle.

MATTILA, K.J. *et al.* em 1989 estudaram o papel das infecções crônicas como fator de risco para doenças cardíacas coronárias. Dos 100 pacientes com infarto agudo do miocárdio e 102 controles saudáveis examinados, a saúde oral foi pior em pacientes com infarto, já que os componentes bacterianos afetavam a integridade endotelial, metabolismo do plasma, lipoproteínas, coagulação sanguínea e função das plaquetas. Esta associação permaneceu válida principalmente quando foram avaliadas: idade, classe social, fumo, concentração de lipídeos séricos e a presença de diabetes.

DESTEFANO, F. *et al.* em 1993, analisaram dados do Estudo Detalhado de Exames de Saúde e Nutrição Nacional I e seu acompanhamento epidemiológico. O objetivo foi reportar a associação entre doença periodontal e doença coronariana em 9760 indivíduos. Este estudo foi restrito a pacientes com 25 a 74 anos. As informações colhidas deste estudo foram realizadas por entrevistas, atestado de óbito e fichários de hospitais. Aproximadamente 90% da população foi sucessivamente acompanhada com a média de 14 anos. Para a análise, foram usadas as medidas

de doença dental: número de cáries em dentes permanentes; classificação periodontal: sem doença, gengivite, periodontite, sem dentes; índice periodontal: cada dente recebeu um escore de 0 a 8 dependendo do grau de doença (o índice foi a média aritmética dos valores dos dentes computados); índice de higiene oral: a quantidade de debris foi mensurada de 0 a 3 para cada superfície dentária assim como a quantidade de cálculo dependendo do grau de cobertura supra ou infra gengival (os valores foram somados e divididos pelo número de superfícies).

Foi usado um modelo de risco proporcional Cox comparando a incidência de doença coronariana e total mortalidade de acordo com o estado de saúde dental, ao mesmo tempo foram controlados potenciais variáveis de confusão. Foram excluídos da análise pacientes com história prévia de ataque cardíaco, infarte, câncer ou classificação periodontal desconhecida pela baseline. A doença coronariana foi avaliada através de registros em atestados de óbito e admissão ao hospital. A data utilizada para a incidência da doença foi a mesma do primeiro dia no hospital ou o dia em que faleceu caso a mesma não tivesse registros em hospital. Nos modelos de risco, foram incluídos variáveis de confusão como: idade, sexo, raça, educação, estado civil, pressão arterial, concentração total de colesterol, índice de massa corpórea, diabetes, atividade física, consumo de álcool, índice de pobreza e consumo de cigarro.

Resultados: pacientes com maior doença periodontal tendiam a ser homens, mais velhos, menos educados, divorciados e fumantes. Conforme a proporção de pessoas que relatavam pressão alta e diabetes aumentava, a severidade de doença periodontal também crescia; porém esse fator pode ser reflexão de risco de mais velhos a maior severidade da doença periodontal. A mortalidade total da doença coronariana aumentou conforme a severidade da

doença periodontal. Nos modelos em que foram ajustados fatores de confusão, a doença periodontal teve pouco efeito no risco de doença coronariana. Gengivite não aumentou o risco enquanto periodontite ou a ausência de dentes aumentou em 25% o risco de doença coronariana. Índices altos de higiene oral tiveram riscos maiores que índices de doença periodontal. O número de cáries em dentes permanentes não alterou o risco de doença coronariana. Quando a análise foi restrita a pacientes fumantes, os resultados foram semelhantes sobre todos pacientes. O risco relativo da associação do índice periodontal com total mortalidade foi de 1.53. O índice de higiene oral teve o mesmo risco.

Quando a análise foi restrita em homens com menos de 50 anos foi encontrada uma forte associação entre doença periodontal e doença coronariana. Homens com periodontite ou desdentados tiveram 70% mais chances de doença coronariana do que homens sem doença periodontal, risco relativo 1.72. Homens com índice de higiene oral 6 tiveram o risco de morrer 3.4 vezes maior do que homens com índice 0.

A questão essencial é se a associação é causal. Entre toda a população estudada a associação entre doença periodontal e doença coronariana foi pobre e pode ter efeitos sobre fatores residuais de confusão e erros. Porém, a associação em homens jovens foi forte e não deve ser descartada. A razão para a associação não está clara.

Ainda em 1993, KWEIDER, M. *et al.* realizaram um estudo com o objetivo de relacionar o conteúdo da bolsa periodontal e a perturbação de fatores homeostáticos. Foram estudados 50 pacientes com doença periodontal, com idade entre 25 a 50 anos. Em conjunto estudaram 50 indivíduos controle, com saúde

periodontal, avaliados através de índices gengival e CPITN- Índice de Necessidade de Tratamento Periodontal; sem evidência de doenças que possam produzir aumento na contagem de células brancas ou fibrinogênio circulante. Os resultados demonstraram que pacientes com doenças gengivais tinham significativamente, maior nível de fibrinogênio e de células sangüíneas brancas, se comparados com o grupo controle; a infecção dental poderia ser um determinante de nível de fibrinogênio e de células brancas na população em geral; estes dois mediadores podem ligar doença periodontal e doença cardiovascular.

MATTILA, K.J. *et al.* em 1993, realizaram um estudo com o objetivo de elucidar a associação entre infecções dentais e outras infecções bacterianas com doenças cardíacas. Cem pacientes que fizeram angiografia (88 homens e 12 mulheres, com idade média de 48 anos, variando de 28-68 anos) foram avaliados relação a condição dental através de radiografias e observou-se os fatores de riscos tais como fumo, diabetes, colesterol, idade, massa corpórea, pressão sangüínea e classe social. Através de angiografia observou-se o nível de oclusão das artérias coronárias e infarto do miocárdio prévio. Os achados destes pesquisadores sugerem que existe significativa associação entre infecção dental e arteromas coronários em homens, observando-se também idade, colesterol, massa corpórea, hipertensão, fumo e classe social.

MATTILA, K.J. *et al.* em 1995, conduziu um estudo prospectivo por 7 anos com 214 indivíduos (182 homens e 32 mulheres com idade média de 49 anos) com doença coronária documentada. Submeteram-se a exames dentários (com índices de 0 a 10 de acordo com a severidade: cáries, periodontite, lesão periapical, pericoronarite) e a avaliação a riscos clássicos coronários. A principal mensuração foi a incidência de eventos fatais e não fatais coronarianos e mortalidade em geral.

52 pacientes faleceram por doença coronariana. A saúde dental, medida por exames clínicos e radiológicos, foi um fator significativo preditor de eventos coronarianos ( $P=.007$ ) quando os fatores a seguir foram controlados: idade, sexo, nível sócio econômico, fumo, hipertensão, diabetes, número de infartos do miocárdio prévios, índice de massa corpórea e lipídeo sérico. Outros fatores preditores foram número prévio de infarto agudo do miocárdio ( $P=.003$ ) e o índice de massa corpórea ( $P=.045$ ).

Infecção dental e doença coronariana dividem fatores etiológicos em comum como o tabagismo, diabetes e nível econômico baixo. Porém a associação permaneceu significativa após controle dos fatores de tabagismo, nível sérico de lipídeos, e nível social neste estudo e no estudo de DeStefano, F. *et al.* em 1993. Este resultado dá suporte para hipóteses que infecções dentais são fatores de risco para doença coronariana.

JOSHIPURA, K.J. *et al.* em 1996 examinara a incidência de doença coronariana em relação ao número de dentes presentes e doença periodontal, e exploraram os potenciais mediadores desta associação em um estudo prospectivo. Este estudo faz parte do Estudo de Acompanhamento dos profissionais de Saúde. Os participantes foram 44.119 profissionais homens de saúde (58% dentistas), de 40 a 75 anos de idade, que reportaram diagnóstico negativo para doença coronariana, câncer, ou diabetes. Em seis anos de acompanhamento foram registrados 757 casos de doença coronariana, incluindo infarte do miocárdio fatal e não fatal. Um questionário foi preenchido de acordo com um protocolo que foi revisto e aprovado pelo Institutional Review Board. Foram excluídos 5604 participantes que reportaram infarto do miocárdio, angina, parada cardíaca, procedimentos de revascularização ou diabetes prévia ao período de análise. Participantes com falta de informação quanto a

idade ou número de dentes (457 homens) também foram excluídos. Participantes que reportaram um consumo de calorias fora da média de 800 a 4200 calorias diárias ou que deixaram 70 ou mais das 131 questões sobre dieta em branco foram excluídos. Foram acompanhados 44,119 homens durante os subsequentes seis anos através de questionário enviados bianuais. A história periodontal foi apresentada pela questão: "você já teve doença periodontal com perda óssea?" A quantidade de dentes foi reportada pelo próprio indivíduo como 0,1-10, 11-16, 17-24, 25+.

Entre os homens que reportaram doença periodontal, aqueles com 10 ou menos dentes tiveram um risco maior a doença coronariana comparado com homens com 25 ou mais dentes com risco relativo de 1.67 após ajuste para os fatores de risco, característicos da doença coronariana. Entre homens com doença periodontal prévia, nenhuma relação foi encontrada. A associação foi pouco atenuada após ajuste para fatores da dieta. A ausência de dentes pode estar associada com o aumento do risco de doença coronária, principalmente entre os quais apresentam história periodontal positiva; a dieta foi apenas um pequeno mediador dessa associação (JOSHIPURA, K.J. *et al.* 1996).

Segundo a hipótese central de BECK, J. *et al.* em 1996, a doença periodontal, infecção crônica por gram negativos, representa um fator de risco desconhecido para arteriosclerose e eventos tromboembólicos. Essa associação pode ser feita através resposta inflamatória que coloca um indivíduo tendo alto risco a ambas doenças periodontal e arteriosclerose. É sugerido que uma vez estabelecida, a doença periodontal promove a disseminação de endotoxinas (lipopolissacarídeos) e citocinas inflamatórias (especialmente TxA2, IL-1beta, PGE2 e TNF alfa ) que iniciam e exacerbam a arterogênese e eventos tromboembólicos. O

estudo foi conduzido usando dados combinados do estudo normativo Aging e estudo Longitudinal Dental realizado pelo Departamento de Veteranos de USA. Os escores da média de perda óssea e a maior profundidade de bolsa por dente foram realizados em 1.147 homens durante 1968 a 1971. As informações obtidas mostraram que 207 homens desenvolveram doença coronária, 59 morreram de doença coronária e 40 tiveram infarte. As incidências de proporção ajustadas para os fatores de riscos de doença cardiovascular foram 1.5 para perda óssea e total doença coronária, 1.9 para doença coronária fatal e 2.8 para infarte. Níveis de perda óssea e acumulativa incidência de doença coronária indicam um gradiente biológico entre a severidade da exposição e a ocorrência da doença.

Segundo o autor, o paciente com doença periodontal e com arteriosclerose, possuem uma resposta inflamatória diferenciada, atribuída aos receptores das células T e a capacidade secretora dos monócitos. Assim alguns indivíduos podem responder, frente ao agente microbiano ou LPS, de maneira anormal, exagerada; refletida pela liberação de níveis altos de mediadores inflamatórios como a prostaglandina E2 (PGE2), a interleucina 1 beta (IL-1  $\beta$ ) e o fator de crescimento alfa (TNF  $\alpha$ ). Tipicamente os monócitos para esse fenótipo MO+ (macrófago positivo) secretam 3 a 10 vezes mais mediadores em resposta ao LPS em cultura do que aqueles com fenótipo normal, MO negativo. Os níveis desses mediadores no periodonto atingem 1 a 3  $\mu\text{mol}$ , considerado alto (para a comparação, o nível de insulina pancreática é de aproximadamente 2.2  $\mu\text{mol}$ ). Essas observações levaram vários investigadores a sugerir que há uma diversidade grande de resposta inflamatória que varia de indivíduo a outro, e que são consequência direta de dois fatores: genes, que regulam a resposta das células T e monócito, e o ambiente do hospedeiro e microbiota que pode desencadear ou modular tal

resposta. Esse fenótipo positivo para macrófago não indica que o indivíduo irá manifestar a doença periodontal, porém esse fenótipo foi encontrado em pacientes com periodontite de acometimento precoce, refratária e diabéticos insulino dependentes. O aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDV), obtido através da dieta, regula as respostas monocíticas aos LPS.

Ainda segundo BECK, J. (1996), o aumento de evidências sugere que a infusão intravascular de LPS regula a expressão da adesão endotelial de moléculas, causa a liberação de IL-1 beta, TNF alfa e TxB2, inicia a agregação plaquetária e promovem a formação da parede lipídica das células espumosas e a deposição de colesterol na íntima.

HERZERBERG, M.C. e MEYER, M.W. em 1996, lançaram a hipótese de que a espécie bacteriana *Streptococcus sanguis* poderia agir como um desencadeador trombogênico durante bacteremias odontogênicas. Os estreptococos do grupo *sanguis* são microorganismos da flora comensal da cavidade oral, presentes na saliva, que se aderem a superfície dos dentes e mucosa e compõem a placa bacteriana. Quando presentes neste ecossistema, são normalmente não patogênicos; porém, uma vez rompida a mucosa, podem tornar-se patógenos oportunistas. Este microorganismo é capaz de unir-se às plaquetas e induzi-las a se agregar sob condições experimentais, *in vitro*. Além disso, o *Streptococcus sanguis* mostrou-se capaz de afetar as células endoteliais, macrófagos monocíticos, plaquetas e o mecanismo de coagulação, os quais têm um importante papel na patogênese da arteriosclerose e trombose arterial. No estudo realizado, a infusão de *S. sanguis* de linhagem 133-79 em coelhos, causou o aumento da pressão arterial no primeiro minuto. O aumento de dose desse organismo foi acompanhado pelo aumento direto na porcentagem de coelhos mostrando mudanças em

eletrocardiogramas. A infusão de solução salina mostrou nenhum efeito. Quando incubados em coelhos o *S. sanguis* induziu agregação plaquetária na circulação, na necropsia dos mesmos, os corações dos coelhos apresentaram áreas isquêmicas. *Porphyromonas gingivalis* também mostrou capacidade para induzir agregação plaquetária.

Microorganismos periodontopatogênicos como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, presentes na placa subgingival, provavelmente invadem e destroem as células epiteliais do sulco gengival, abrindo caminho até os tecidos conjuntivos, estimulando a reação inflamatória do hospedeiro. É nesse ambiente inflamado e ulcerado que os estreptococos, até então inofensivos encontram a circulação e os componentes sanguíneos do hospedeiro (HERZBERG, M.C. e MEYER, M.W., 1996).

Segundo MATTILA, K.J. *et al.* em 1998, existe um aumento na evidência que liga a infecção a arteriosclerose e trombose. Herpes vírus causa arteriosclerose em animais experimentais. Herpes vírus pode ser também detectado em lesões arteroscleróticas em humanos. Citomegalovírus pode ter um papel na arteriosclerose em corações transplantados. *Chlamydia pneumoniae* e infecções dentárias estão associadas com doença coronariana em estudos longitudinais, e precedentes infecções respiratórias estão associadas com infarto isquêmico. Infecções podem favorecer a formação de arteriosclerose e trombose pela elevação de níveis sanguíneos de fibrinogênio, leucócitos e citocinas e pela alteração do metabolismo e função de células endoteliais e monócitos macrófagos. Infecção de baixa intensidade pode ser também uma das causas da reação inflamatória observadas em lesões arteroscleróticas e sintomas agudos isquêmicos, refletido pela elevação de níveis da proteína C-reativa.

BECK, J. e OFFENBACHER, S. em 1998, realizaram uma meta-análise avaliando os estudos de DeStefano *et al.* (1993), Matilla *et al.* (1995), Joshipura *et al.* (1996), Genco *et al.* (1997) e Beck *et al.* (1996). Ainda nesse estudo os autores analisam os critérios para se estabelecer os fatores de risco e fatores causais.

Segundo a estatística da Organização Mundial de Saúde de 1995, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 20% da mortalidade mundial (aproximadamente 14 milhões de pessoas). Doença periodontal e doença coronária parecem características em comum e ocorrem mais em pessoas mais velhas, masculinas, com baixo nível educacional e financeiro, hipertensas, fumantes e socialmente isoladas. Este estudo foi realizado para permitir a interpretação da relação de causalidade entre doença periodontal e coronariana. Para isso alguns critérios propostos originalmente por Bradford Hill e discutidos por Lilienfeld devem ser abordados: A- Consistência da associação: um fator tende a ser causal se todos os estudos sobre a mesma relação produzem resultados similares. Isso é verdadeiro se todos os estudos envolverem populações, métodos, ou períodos diferentes. B- Potência da associação: um estudo válido é aquele livre de erro. Quanto mais forte for a associação, menor a probabilidade dessa associação ser devida a erro, o que pode distorcer os resultados. C- Seqüência correta temporal: o fator potencial deve preceder a ocorrência da doença. A inabilidade de estudos transversais em determinar se o fator ocorrido antes da doença é o maior problema em determinar causalidade e ainda, se é um fator de risco verdadeiro. D- Especificidade da associação: se um fator estudado é relacionado a outras doenças, essa associação com a doença tem interpretação menor como causal. Muitas doenças têm múltiplas causas, um único fator pode produzir várias doenças, e um único fator pode ser veículo para outros fatores. E- Grau de exposição (efeito dose-resposta) : se um

fator tem importância causal, então o risco em se desenvolver a doença deve estar relacionado com o grau de exposição ao fator. F- Plausibilidade biológica: a associação deve ter sentido de acordo com o conhecimento. Contudo, quanto menos se sabe sobre uma doença, menos tende a ser rejeitada como associação causal. G- Suportada por evidência experimental: estudos randomizados testando fatores para prevenir a ocorrência da doença são considerados como evidência forte.

Em 1996, no Workshop Mundial da Periodontia, foi publicada uma definição mais específica do significado da palavra fator de risco: um ambiente, comportamento ou um fator biológico confirmado por uma seqüência temporal, usualmente em estudos longitudinais em que presente diretamente aumenta a probabilidade da ocorrência da doença e na ausência diminui a probabilidade. Fatores de risco são parte de uma corrente causal ou a exposição do hospedeiro a essa corrente causal. Assim, três critérios mínimos foram desenvolvidos para estabilizar a exposição como um fator de risco: 1- o fator deve estar estatisticamente associado com o desenvolvimento da doença, ou equivalentemente, a freqüência da doença deve ser observada em diferentes categorias ou valores do fator. 2- a presença do fator de risco deve preceder a ocorrência da doença. 3- a observação da associação deve estar livre de erro, amostra, outros fatores de risco ou forma do estudo e análise dos dados.

Os autores concluíram que os cinco estudos longitudinais que indicam a associação entre as condições orais e doença cardiovascular são de consistência notável, com amostras de diferentes populações e diferentes medidas da periodontite (perda óssea e profundidade de sondagem); indicando que a condição oral precede as condições do coração. A associação entre periodontite e

arteriosclerose permanece significativa mesmo quando fatores estabelecidos de risco foram controlados. Alguns estudos reportaram que doença periodontal está associada com “toda causa de mortalidade” e parto prematuro. Essas associações diminuem a credibilidade de periodontite como um fator causal, pois a especificidade da associação é mais freqüentemente relacionada com causalidade. Porém o tabagismo, fator de risco clássico para doença cardiovascular, é também fator de risco para múltiplas doenças. Dessa forma, os autores também concluíram que, não existe suficiente evidência no fator causalidade.

PAGE, R.C. em 1998, apresenta um novo paradigma para a patobiologia da periodontite e a maneira em que a doença periodontal pode causar suscetibilidade em doenças sistêmicas, como a doença cardiovascular. A doença periodontal em sua forma severa ou moderada afeta em torno de 15% dos americanos e com similar ou superior prevalência em outros países. A doença periodontal de origem infecciosa é causada por um pequeno grupo predominantemente de bactérias gram negativas anaeróbias. Bactérias são essenciais, mas insuficientes para causar a doença; hospedeiro suscetível também é essencial e fatores relacionados ao hospedeiro são determinantes. A periodontite faz parte de um grupo de doenças que se diferem na etiologia, história natural, progressão e resposta à terapia, mas com mecanismos de destruição tecidual em comum.

Cerca de 300 espécies de bactérias podem ser encontradas na cavidade oral, e cerca de uma dúzia de espécies estão implicadas na doença periodontal. Contudo, especialistas recentemente concluíram que três espécies, gram negativas e anaeróbias ou facultativas são responsáveis pela maioria da doença periodontal. São elas: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus*

*actinomycescomitans*. A essas comunidades bacterianas, dá-se o nome de biofilme com as seguintes características: comunidade ecológica envolvida em permitir o sobrevivo da comunidade como um todo; exibem cooperativismo metabólico; tem um sistema circulatório primitivo; mantém micros ambientes diferentes, pH, concentração de oxigênio, potencial elétrico; resistentes a defesa do hospedeiro; resistente a antibióticos e antimicrobianos. Em um periodonto normal, existe uma constante migração de leucócitos, maioria neutrófilos, que seguem um gradiente quimiotático de moléculas, como interleucina-8, produzida pelas células epiteliais e peptídeos de produtos metabólicos de bactérias. Em indivíduos suscetíveis, o epitélio juncional é convertido em bolsa epitelial permitindo maior acesso de substância bacteriana como lipopolissacarídeo (LPS), que age na permeabilidade da circulação. As células endoteliais que expressam a molécula-1 de ligação intracelular (ICAM-1) são ativadas por LPS ou citocinas como IL-1 beta e TNF alfa a expressarem outros tipos de receptores como selectina-E. Primeiramente os neutrófilos, depois monócitos e linfócitos, seletivamente se aderem as selectinas e então a ICAN-1 e migram dos vasos ao compartimento extracelular, onde constituem o infiltrado inflamatório. Substâncias liberadas da superfície do biofilme como LPS, ativam células do epitélio da bolsa a replicar e secretar mediadores inflamatórios incluindo IL-8 e IL-1-alfa que atraem e ativam mais neutrófilos. As células ativadas também secretam matriz metaloproteinases (MMPs), que são enzimas que podem degradar o colágeno e todos componentes do tecido conectivo, permitindo que o epitélio se estenda apicalmente, resultando num aprofundamento da bolsa gengival e perda de inserção.

No infiltrado inflamatório, constituído por neutrófilos, monócitos / macrófagos e linfócitos T e B, estes últimos se tornam ativados pelo encontro com

antígenos e citocinas e secretam uma variedade de citocinas incluindo IL-2, -3, -4, -5, -6, -10, e IFN- alfa. Isso leva as células B a se diferenciarem em anticorpos, principalmente IG-2. O infiltrado de monócitos são ativados por LPS e TNF-alfa a secretarem grandes quantidades de IL-1 beta, TNF-alfa, PGE-2, MMP. Alguns destes, como IL-1 beta, são auto estimulatórios e podem manter a ativação de macrófago e perpetuar a resposta imune inflamatória. PGE-2 induz a formação de um grande número de osteoclastos e conseqüente reabsorção alveolar.

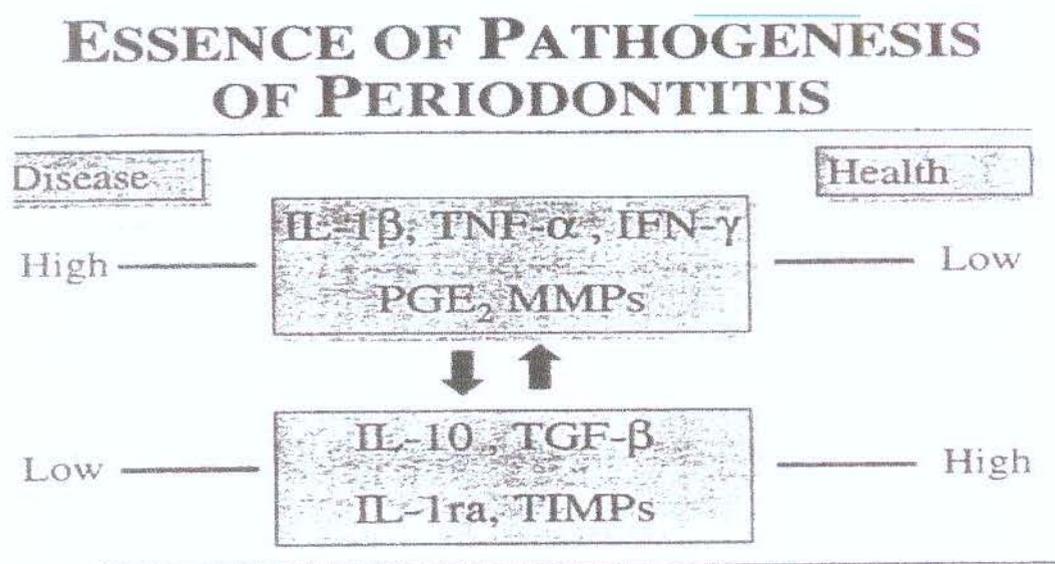


Figura 6 – essência da patogênese

Fica claro agora que os fatores genéticos que agem ou modificam a resposta do hospedeiro são os maiores determinantes da suscetibilidade a periodontite. Entre as doenças transmitidas geneticamente, as que aumentam o risco a doença periodontal são: neutropenia, trissomia do 21 e síndrome de Papillon-Lefevre, todas conferem anormalidade no número de neutrófilos ou função. A doença periodontal pode estar relacionada a doenças sistêmicas através de três maneiras:

a. Compartilham fatores de risco; fatores que colocam um indivíduo a alto risco a doença periodontal, também o colocam a alto risco a doença cardíaca; entre eles: tabagismo, estresse, idade, raça / etnia, sexo. É provável que polimorfismos nos genes IL-1 beta e TNF- alfa são prováveis na associação entre doença periodontal e doença cardíaca.

b. Biofilme subgengival: uma reserva de bactérias gram negativas; há um contínuo renovamento de reservas de LPS e outras substâncias com livre acesso a tecidos periodontais e circulação. Uma amostra colhida com uma única passada de cureta pode conter  $10^8$  bactérias. Em pacientes com doença periodontal moderada a severa, a área total da bolsa epitelial em contato direto com o biofilme subgengival é surpreendentemente grande, com tamanho aproximado da palma de uma mão. Uma simples manipulação com escova de dente e fio dental, e até mesmo a mastigação resulta em bacteremia. Aproximadamente 55% dos pacientes com doença periodontal severa manifestam cultura positiva arterial sangüínea após mastigar parafina. Bactérias gram negativas ou LPS induzem um aumento na resposta vascular, incluindo infiltrado inflamatório nos vasos, proliferação muscular, degeneração vascular e coagulação intravascular. LPS regula a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e a secreção de IL-1, TNF-alfa, e tromboxano, que resultam em agregação plaquetária e adesão, formação de células espumosas e depósitos de colesterol e ésteres de colesterol. A expressão da molécula de adesão resulta na aderência de monócitos e a sua incorporação em placas, onde se tornam carregadas de colesterol. LDL ativam os monócitos a secretarem IL-1 beta e TNF-alfa, e HDL suprimem esses monócitos. Várias investigações concluíram que infecções de origem desconhecidas podem contribuir para arterogênese e doença cardiovasculares.

c. Periodonto: um reservatório de mediadores inflamatórios; citocinas pro-inflamatórias e prostaglandinas que atingem altas concentrações nos tecidos com níveis de 1 a 3  $\mu\text{mol/L}$ , e servem como reserva que entram na circulação e induzem a perpetuação de efeitos sistêmicos.

LOWWE, D.O.G. em 1998, relatou que infecções crônicas, como periodontite, são associadas com mudanças hematológicas sistêmicas, como o aumento na concentração de fibrinogênio e número de células brancas. A associação da viscosidade sanguínea com doença cardiovascular é explicada parcialmente pela viscosidade do plasma e parcialmente pelo hematócrito. O número de células brancas, mas não o de plaquetas é fator preditivo para eventos isquêmicos coronários. Sugere-se que a viscosidade está relacionada a arteriosclerose e isquemia na presença de um grau de estenose arteriosclerótico. As variáveis hemostáticas como fibrinogênio, fator VII:WF, antígeno tPA e fibrina D-dimer estão associados com prevalência e incidência da doença cardiovascular. Variações hemostáticas estão associadas com doença cardiovascular e estes podem ser os mecanismos pelo quais fatores de risco como tabagismo, hiperlipedemia e infecções (incluindo infecções orais) podem promover eventos vasculares.

Segundo KINANE, D.F em 1998, periodontite e arteriosclerose têm complexas etiologias e potencialmente dividem fatores de risco, dos quais o tabagismo pode ser o mais significativo. A severidade e cronicidade da doença periodontal promove uma rica fonte de produtos microbianos e respostas do hospedeiro em um período longo. O objetivo da revisão do autor foi considerar os mecanismos em que a doença periodontal pode predispor a arteriosclerose. Assim

como a periodontite, a patogênese da arteriosclerose não é completamente elucidada, e ambas doenças estão sob intensa investigação. Dois processos em particular são de consideração notável que podem promover uma conexão entre as duas doenças: resposta relacionada ao lipopolissacarídeo e o fenômeno de hiper-resposta do monócito.

Patogênese da arteriosclerose: monócitos aderem e penetram no endotélio durante os primeiros estágios da formação da placa arterosclerótica, atraídos por citocinas pró-inflamatórias. Essas células se tornam aumentadas pela oxidação do LDL e produzem a característica de células espumosas. Os monócitos podem se transformar em macrófagos que na lesão liberam mais enzimas, o que pode levar a trombose ou aumento da placa pela liberação de produtos mitóticos como o fator de crescimento de plaquetas (PDGF). A adesão do monócito é mediada por moléculas como molécula de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão endotelial leucócito (ELAM-1), molécula de adesão vascular (VCAM-1). Essas moléculas são reguladas pela ação de lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas, que atraem os leucócitos e possibilitam a migração dos vasos a sub-íntima.

A trombogênese está intimamente relacionada com a arterogênese, e a situações de hipercoagulação e de trombo são considerados como pré-disposição a doenças isquêmicas. Fibrinogênio é provavelmente o fator mais importante envolvido na hipercoagulação, em níveis altos é associado a doença vascular. Níveis de fibrinogênio no plasma e número de células brancas é aumentado em várias doenças infecciosas inclusive na doença periodontal.

A doença periodontal, doença infecciosa, é capaz de predispor doença vascular dada a abundância de espécies gram negativas envolvidas, níveis de citocinas pro-inflamatórias facilmente detectáveis, ao sistema imune e infiltrado inflamatório envolvido, associação entre fibrinogênio e número de células brancas e a extensa cronicidade desta doença.

Mecanismos gerais em que a infecção pode produzir arteriosclerose:

- Citocinas derivadas de monócitos: as citocinas derivadas de monócitos (IL-1, IL-6, TNF-alfa) inibem a lipoproteína lipase, sendo lipemia uma característica de infecções crônicas, também regulam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e podem estimular a mitogênese e a produção de fibrinogênese. As citocinas têm um período de ação curto. Os monócitos também podem produzir IL-8, fator quimiotático para recrutamento de mais leucócitos.

- Efeito do lipopolissacarídeo (LPS): as infecções podem produzir mudanças no metabolismo de lipídeos o que pode favorecer arteriosclerose. O LPS no plasma pode agregar-se a lactoferrina, albumina, ou transferina e ser inativado ou se ligar a uma proteína carregadora (LPB). Quando o LPS agregar-se a LPB, ele se torna capaz a fazer ligações com os receptores CD14, no endotélio, em monócitos ou macrófagos que resulta em ativação celular. Essa ativação produzirá a regulação de moléculas de adesão e liberação de citocinas.

HERZBERG, M.C. e MEYER, M.W. em 1998 relatam sobre os fatores de risco para infarte agudo do miocárdio e mostram resultados de seus estudos utilizando infusão de *Streptococcus sanguis* em ratos.

Doenças cardiovasculares ocorrem como resultado de um conjunto de fatores genéticos e ambientais. Durante a periodontite, os microorganismos da placa podem se disseminar através do sangue e infeccionar o endotélio vascular e contribuir para a ocorrência da arteriosclerose e infarto. As placas arterioscleróticas são comumente infeccionadas por patógenos periodontais incluindo *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*. Procedimentos cirúrgicos dentários causam bacteremias detectáveis em mais de 80% dos pacientes. Uma simples higiene oral causa bacteremia em pelo menos 40% dos indivíduos.

A isquemia do miocárdio e o infarto são freqüentemente precedidos por eventos tromboembólicos. Em um modelo *in vitro* de trombose, algumas bactérias da placa dental induzem agregação plaquetária. A agregação plaquetária é induzida pela proteína de associação de agregação plaquetária (PAAP) expressa na superfície de certas cepas de bactérias, incluindo *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis*. Aproximadamente 60% dos humanos expressam esse fenótipo Agg positivo. Este estudo avaliou 30 coelhos que foram submetidos a infusão de *Streptococcus sanguis* Agg positivo e negativo. A inoculação induziu trombocitopenia dose dependente após 30 minutos, e alteração no eletrocardiograma após 30 segundos, ocorrendo mudanças nos batimentos cardíacos durante os 30 minutos de observação. *Streptococcus sanguis* parece interagir com plaquetas durante as bacteremias, resultando na formação de trombo que pode ocluir e causar isquemia transitória do miocárdio. *Streptococcus sanguis* pode representar cerca de 30% da placa bacteriana. *Porphyromonas gingivalis* é um patógeno periodontal que pode contribuir através de duas formas para arteriosclerose e trombose, pela resposta mediada pelo LPS e pelo fenótipo positivo Agg.

A prática comum de higiene oral pela manhã produz bacteremias de baixa intensidade com alta frequência. É intrigante que episódios de infarto ou isquemia do miocárdio ocorrem frequentemente entre uma hora após o despertar do que durante o dia. Os autores especulam que os potenciais trombogênicos de bacteremias dentárias podem explicar essa observação epidemiológica. No pico da manhã a isquemia e infarto do miocárdio são associados com atividades físicas e mentais, e com aumento da agregabilidade de plaquetas. Nos modelos dos coelhos é preciso ainda aprender se a isquemia do miocárdio progredirá ao infarto. Bacteremias dentárias podem contribuir para o desenvolvimento de inflamação vascular, arteriosclerose e também para episódios agudos trombóticos.

LOESCH, W.J. *et al.* em 1998 realizaram um estudo em 320 veteranos (99% homens) com pelo menos 60 anos de idade do Veterans Affairs Hospital. Esses pacientes que utilizam deste serviço normalmente possuem alguma lesão, desabilidade ou passam por uma situação financeira difícil. Foram avaliados os números de dentes, restaurações, medições de bolsa, nível de inserção e recessão gengival para todos os dentes utilizando sonda automatizada e os resultados foram gravados eletronicamente. Higiene oral foi medida pelo índice de placa, e gengivite pelo escore de sangramento. Uma cureta foi utilizada para obter amostras de placa da mesial do primeiro molar ou na ausência do mesmo, o dente mais posterior. Foi utilizada saliva estimulada para se determinar o número de formação de colônia por unidade para tipos bacterianos selecionados. As doenças cardiovasculares foram diagnosticadas por médicos e exames foram realizados em todos indivíduos. Resultados: pacientes com e sem doença coronariana tinham similar índice de massa corpórea, pressão arterial e níveis de colesterol. Indivíduos com menos dentes, de 1 a 14 tinham 2.9 vezes mais chances de desenvolver doença

coronariana do que indivíduos dentados, de 15 a 28 dentes. Não houve diferença nos níveis salivares de certas espécies periodontopatogênicas como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, e *Capnocytophaga*. O número de *S. sanguis* foi inversamente associado com doença coronária. A quantidade de medicação tomada e a reclamação de xerostomia tiveram associação significativa com doença coronariana.

Em 1998, SEYMOUR, R.A. e STEELE, J.G. realizaram uma revisão crítica de 10 estudos epidemiológicos através de análise retrospectiva, que indicaram a associação entre doença coronariana e saúde dental. As evidências sugerem que saúde dental, particularmente doença periodontal, pode ser um fator de risco para doença coronária. Ocorre um aumento na evidência que suporta esses dados especialmente em homens com idade entre 40 e 50 anos. A presença da resposta do fenótipo hiper-inflamatório de monócito é um mecanismo biológico que faz a ligação entre as duas doenças.

Em 1999, DORN, R.B. *et al.* testaram a habilidade de três patógenos periodontais, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* em invadir as células endoteliais de artérias coronárias e células musculares *in vitro*. Neste estudo foi demonstrado através de proteção antibiótica e microscopia eletrônica que espécies específicas invadem células arteriais em níveis significantes. Segundo a hipótese dos autores, bacteremias freqüentes poderiam promover a invasão das células arteriais o que contribuiria na lesão que inicia ou exacerba a arterosclerose. De acordo com os resultados, as bactérias variavam a habilidade de invadir os tecidos mesmo sendo de mesma espécie, mas linhagens diferentes. Por exemplo, *P. gingivalis* 381 foi capaz de invadir com magnitude maior de 1 a 2 vezes mais que *P. gingivalis* W50. O efeito da temperatura e inibidores metabólicos foram

investigados para elucidar possíveis mecanismos de invasão. Uma comum estratégia entre as bactérias invasivas é fazer com que o citoesqueleto passe por rearranjos mediados pela polimerização actina. A inibição da polimerização actina diminuiu a invasão em todos os casos. Através da microscopia eletrônica, foi possível visualizar as bactérias intra e extra celularmente. Especialmente no caso de *P. gingivalis* as bactérias apareceram concentradas em alguns pontos específicos da membrana celular. Isso poderia ser devido à agregação e subsequente ligação/invasão pelo agregado como um todo ou isso poderia indicar a presença de receptores celulares que estariam expressos em algumas áreas específicas. Em várias micrografias, pode-se ver bactérias se dividindo, o que indicaria atividade metabólica durante a invasão e que podem ser capazes de persistir nas células arteriais coronárias por pelo menos um período curto de tempo. Foi possível identificar *P. gingivalis* dentro de finos vacúolos circundados por ribossomos indicando residência nos autofagossomos. Essas bactérias poderiam explorar o mecanismo autofágico para estabelecer um nicho favorável intracelular.

No início da arterogênese, na hipótese de resposta ao dano (ROSS R., 1999) existe um aumento na aderência de leucócitos. Se a hipótese dos autores for verdadeira, então a aderência desses leucócitos ativados pode ser mediada por um patógeno intracelular. As diferenças na habilidade de invasão celulares dependem de específicas interações entre célula e bactéria e não ocorrem com todas bactérias orais. Certas cepas de bactérias possuem adesinas ou outras características que promovem a internalização nas células. Este foi o primeiro de uma série de estudos a determinar se existe uma ligação molecular entre doença coronária e doença periodontal.

KENNETH, S.K. *et al.* em 1999 apresenta modelos hipotéticos para explicar como fatores genéticos relacionados a interleucina -1 (IL-1) podem estar envolvidos na doença cardiovascular e doença periodontal. A doença periodontal é significativamente associada a doença cardiovascular, existem múltiplos mecanismos hipotéticos que são considerados na associação em estudos epidemiológicos. Algumas dessas hipóteses incluem: 1) envolvimento direto de bactérias periodontais no arteroma/ processo trombótico; 2) envolvimento direto de mediadores inflamatórios da periodontite no arteroma/ processo trombótico; 3) mecanismos de predisposição em comum que afetam ambas doenças; 4) interação ou combinação dos mecanismos anteriores. Um dos potenciais mecanismos que poderiam contribuir para associação entre as duas doenças é a comum resposta hiper-inflamatória. Nos últimos dois anos o polimorfismo genético nos genes de regulação da IL-1 tem sido associado no aumento da suscetibilidade de severa periodontite e doença coronariana. IL-1 alfa e IL-1 beta regulam diretamente prostaglandina E 2 e selecionam matriz metaloproteinase (MMP). Todos os três componentes IL-1, PG2 e MMP têm sido fortemente associados com a severidade e patobiologia da periodontite. Contudo, parece que específicos genótipos de IL-1 como halotipo tipo1 são associados com doença periodontal severa e não com a formação de placa arteromatosa; enquanto que genótipos de halotipo tipo 2 estão associados com arteriosclerose e não com doença periodontal. Estudos estão sendo realizados na investigação dessas associações e que podem revelar diferentes tipos genéticos, já que o mecanismo que envolve a formação da placa é diferente do mecanismo que altera sua estabilidade e assim pode promover eventos clínicos. Desta forma os autores ditam 2 modelos, o primeiro indicando o IL-1 com genótipo tipo 1 influenciando diretamente doença periodontal, e apesar de dados

ainda não disponíveis também influenciando eventos clínicos cardiovasculares. No segundo modelo IL-2 com genótipo tipo 2 diretamente influenciando doenças cardiovasculares porém sem influencia na doença periodontal.

ARBES S.J.; SLADE, G.J. e BECK, J. em 1999 realizaram um estudo transversal para verificar a associação entre doença periodontal e doença coronariana usando dados do Estudo Detalhado do Terceiro Exame de Saúde e Nutrição (NHANES III). Dados de 5564 pessoas com 40 anos ou mais com completa avaliação periodontal e informação sobre ataque cardíaco foram analisadas. O dado obtido sobre ataque cardíaco foi através de questionário respondido pela própria pessoa como sim ou não. A principal variável independente foi o percentual periodontal de faces com perda de inserção de 3mm ou mais, categorizada como 0%, >0-33%, >33-67% e >67%. A perda de inserção periodontal foi medida em duas faces por dente em modelos randomizados de boca dividida, uma no quadrante superior e outra no inferior. As co-variáveis incluem variáveis sócio-demográficas e fatores de risco estabelecidos para doença coronariana. Em relação à categoria 0% as chances (sem ajuste) para ataque cardíaco aumentaram respectivamente com a perda de inserção com 2.2, 5.5 e 9.8 vezes mais suscetível. Após ajuste para sexo, idade, raça, pobreza, tabagismo, diabetes, pressão alta arterial, índice de massa corpórea e colesterol, as chances diminuíram para 1.4, 2.3 e 3.8 respectivamente. Deve-se considerar alguns fatores de erro: 1) interpretação incorreta do entrevistado quanto à pergunta sobre ataque cardíaco; 2) as vítimas de ataque cardíaco não tiveram a chance de serem incluídas, e que poderiam ter perdas de inserção significantes ou não; 3) grande percentual de pessoas excluídas por razões médicas, por exemplo, aquelas que receberam profilaxia antibiótica prévia a sondagem periodontal, e entre as mesmas, a presença de ataque cardíaco era muito

superior do que nas pessoas não excluídas, 12.5% e 4.3% respectivamente. E se dentre as excluídas tivessem maior doença periodontal, os resultados apresentados seriam subestimados. Este estudo não prova causalidade, mas suporta os achados de estudos anteriores e a hipótese da relação entre doença periodontal e doença coronariana.

SCANNAPIECO, F.A. e GENCO, R.J. em 1999 discutem a evidência do papel da doença periodontal na patogênese de duas importantes doenças sistêmicas, arteriosclerose e infecção pulmonar. Estudos epidemiológicos e laboratoriais foram revisados para acessar base biológica para esta associação. Como conclusão os autores acreditam que a doença periodontal tem efeito significativo na saúde sistêmica.

OFFENBARCHER, S. *et al.* em 1999 propõem um novo termo, síndrome da periodontite-arteriosclerose (PAS), para diagnóstico da relação em que a doença periodontal age como fator de risco na arteriosclerose, sugerida por evidências. Os dados que ligam essas duas doenças sugerem que as mesmas coexistam como um complexo ou síndrome. É improvável que todos indivíduos com doença periodontal teriam risco a desenvolver um problema cardiovascular, contudo assim como sementes, "compartilham do mesmo solo". Sobre todas as populações, pacientes com esta síndrome tendem a ser homens, com menor educação, tendem a fumar e são freqüentemente diabéticos. As interações entre os fatores de risco e a expressão da doença diferem da periodontite, doença cardiovascular e PAS. A manifestação clínica da periodontite no adulto pode ser localizada ou generalizada, leve, moderada ou severa. Na PAS a forma mais generalizada parece ser mais comum, independente da severidade. Não há um ponto crítico estabelecido de infecção que poderia ser usado para se distinguir alto ou baixo risco; porém a

extensão 3:60 é claramente vista como alto risco para esta síndrome. Isso significa que o paciente possui 60% ou mais sítios exibindo perda de inserção igual ou superior a 3mm. Além disso, o acúmulo de placa não contribui significativamente para o diagnóstico de doença periodontal, mas contribui para o modelo PAS. A placa apenas, não confere risco para a síndrome, mas se a doença periodontal está presente então o risco aumenta de acordo com o aumento de placa bacteriana. Esses achados sugerem que a condição periodontal cria uma “ferida” anatômica por onde microorganismos orais e produtos inflamatórios entram no meio sistêmico. Desta forma, o periodonto parece representar uma barreira ou um portão que previne os efeitos deletérios ao sistema cardiovascular.

No modelo patogênico hipotético da PAS organismos como *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e outros parecem ser comuns. Eles interagem com o neutrófilo e monócito T e provocam uma resposta inflamatória aguda e crônica respectivamente. Apesar de não haver evidência direta, é provável que *P. gingivalis* causariam a liberação de citocinas inflamatórias que não apenas induziriam expressão de proteinase, mas também a proliferação de células musculares. A proteinase causa a ruptura da capa fibrosa da placa ateromatosa que resulta em eventos cardiovasculares. O meio subendotelial em que estas bactérias se encontram (HARASZTHY *et al.* em 1998) parece ter algum privilégio imunológico, pois caso contrário ocorreria um infiltrado inflamatório massivo.

Bacteremias podem resultar na ativação de resposta aguda hepática, que inclui elevação de células brancas, fibrinogênio e proteína C-reativa e outros. Recentes evidências têm clareado o papel do LDL (lipoproteína de baixa densidade) na aterogênese. Parece que apenas as formas oxidadas de LDL (ox-LDL) são

arterogênicas. As formas oxidadas não são internalizadas por macrófagos e não contribuem para a formação de células espumosas. A inflamação, resultado de bacteremia, secundariamente interfere neste processo de oxidação.

EMINGIL, G. *et al.* em 2000 investigou a possível associação entre saúde periodontal e doença coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio e doença coronária crônica em pacientes na Turquia. Um total de 120 pacientes, 60 com infarto agudo do miocárdio, 60 com doença coronária crônica foram incluídos neste estudo. Pacientes do grupo com infarto (50 homens e 10 mulheres com idade entre  $53.8 \pm 9.5$  anos) foram admitidas no hospital Ege. Os pacientes com doença coronária crônica (42 homens e 18 mulheres com idade entre  $58.5 \pm 11.6$  anos) não tinham história documentada de eventos agudos. Todos pacientes foram examinados clinicamente e completaram um questionário médico. Ausência de dentes, restaurações, profundidade de sondagem e sangramento a sondagem foram avaliados. Amostras de sangue foram realizadas para mensuração de colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), e nível de glicose. As proporções das amostras foram comparadas pelo teste chi square e as variáveis quantitativas pelo teste student t. A relação dos parâmetros clínicos e fatores de risco convencionais para infarto foram acessados por regressão de análise logística. Os resultados mostraram que sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm, porcentagem de sítios com sangramento a sondagem, colesterol total, LDL e triglicerídeos foram estatisticamente diferentes entre os grupos com infarto e doença coronariana crônica. Análise de regressão logística mostrou que a porcentagem de sítios exibindo sangramento a sondagem, número de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm, número de restaurações, tabagismo e níveis de

triglicérides tiveram associação significativa com infarto agudo do miocárdio ( $P<0.05$ ). Os resultados deste estudo indicam que a doença periodontal pode ser associada com infarto agudo do miocárdio.

HUJOEL, P.P. *et al.* em 2000 relatam que a associação proposta por pesquisadores entre doença periodontal e doença coronariana são inconclusivas devido a possibilidade de fatores de confusão. Os autores realizaram um estudo utilizando os dados do Primeiro Estudo Epidemiológico de Acompanhamento de Exame Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES I) conduzido em 1982-1984, 1986, 1987 e 1992. Este estudo reuniu um total de 8032 adultos dentados com idade entre 25 a 74 anos que não reportaram história de doença cardiovascular, incluindo 1859 indivíduos com doença periodontal, 2421 com gengivite e 3752 com saúde periodontal. A primeira ocorrência de hospitalização ou morte devido a doença coronariana, ou procedimentos de revascularização foram obtidas através de laudos médicos. O modelo proporcional Cox foi utilizado. Durante o acompanhamento observou-se que indivíduos com periodontite tendiam a ser homens, com menor educação, africanos americanos, e pobres ( $P<0.05$ ). Indivíduos com periodontite também eram mais velhos e significativamente diferentes de indivíduos com periodonto saudável ( $P<0.05$ ). Esses indivíduos tendiam a ser diabéticos, com peso maior, pressão arterial alta e níveis de colesterol altos ( $P<0.05$ ). Indivíduos com gengivite foram similares a indivíduos com periodonto saudável, com exceção de índice de massa corpórea, peso, consumo de álcool e tabagismo ( $P<0.05$ ). Os resultados mostraram que 1265 indivíduos tiveram pelo menos 1 hospitalização por evento cardiovascular, incluindo fatalidade ( $n=468$ ) ou pelo menos uma hospitalização pelo mesmo diagnóstico ( $n=1022$ ), incluindo procedimentos de revascularização ( $n=155$ ). Após ajuste para fatores de risco a doença

cardiovascular, gengivite não foi associada à doença coronária (risco 1.05;95% intervalo confidencial, 0.88-1.26), enquanto que periodontite teve uma associação não significativa (risco, 1.14;95% intervalo confidencial, 0.96-1.36). Como conclusão os autores não encontraram evidências convincentes para a associação causal entre doença periodontal e risco a doença cardiovascular.

KINANE, F. e LOWE, G.D.O. em 2000 descrevem os mecanismos em que a doença periodontal pode contribuir no processo de doença cardiovascular. Esta associação é dada a abundância de espécies gram negativas envolvidas, níveis facilmente detectáveis de citocinas pro-inflamatórias, ao denso infiltrado celular imune envolvido, a associação de fibrinogênio e número de células brancas, e a extensão e cronicidade desta doença. Infecções produzem mudanças no metabolismo lipídico e aumentam os níveis de fibrinogênio. Citocinas pro-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1, inibem a lipoproteína lipase causando lipemia; produtos bacterianos como LPS têm efeitos diretos no endotélio promovendo o início da arterosclerose. Duas causas principais promovem a ligação entre doença periodontal e doença cardiovascular: lipopolissacarídeo e resposta relacionada ao monócito.

HARASZTHY, V.I. *et al.* em 2000 testaram a hipótese de que patógenos periodontais poderiam entrar no sistema circulatório através de bacteremias transitórias onde teriam papel no desenvolvimento e progressão da doença. Desta forma, 50 pacientes entre 56 e 82 anos com estenose de carótida que necessitavam de endarterectomia foram selecionados para o estudo. A amostra cirúrgica estéril foi obtida e armazenada em 10ml de solução salina e uma pequena parte processada no mesmo dia e o restante congelado em  $-70^{\circ}$  C. Foram avaliados a presença de *Chlamydia pneumoniae*, citomegalo vírus e bactérias com RNA 16S ribossomos

utilizando específicos primers oligonucleotídeos em uma reação de cadeia polimerase (PCR). Aproximadamente 100ng de cromossomos de DNA foram extraídos das amostras e amplificados utilizando condições padrões (30 ciclos de 30 segundos a 95°C, 30 segundos a 55°C e 30 segundos a 72°C). 16S rDNA bacterianos foram amplificados utilizando 2 oligonucleotídeos primers sintéticos específicos para eubactéria. Os produtos do PCR gerados com primers de eubactéria foram transferidos a uma membrana de nylon e sondados com oligonucleotídeos específicos para *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gengivalis* e *Prevotella intermedia*. Resultado: todas amostras demonstraram evidência de severa arteriosclerose. 80% das 50 amostras de endarterectomia foram positivas para 1 ou mais PCR. 44% das 50 amostras foram positivas para pelo menos 1 dos patógenos periodontais. 30% positivas para *Bacteroides forsythus*, 26% positivas para *Porphyromonas gengivalis*, 18% para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e 14% para *Prevotella intermedia*. Os autores concluíram que patógenos periodontais estão presentes em placas ateromatosas; assim como outros microorganismos infecciosos, como *C. pneumoniae*, eles podem ter um papel no desenvolvimento e progressão da arteriosclerose levando a doença coronariana e outras seqüelas clínicas.

MATTILA, J. K. *et al.* em 2000 realizaram um estudo do tipo caso-controle para avaliar a relação da patologia dental entre doença coronária. 84 pacientes com doença coronariana comprovada (54 pacientes com doença coronariana crônica e 31 pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio nos 2 últimos anos) e 53 pessoas para o grupo controle foram selecionadas de acordo com o grupo experimental quanto a idade, sexo, nível sócio econômico e localidade. Foram avaliadas as situações dentárias através exame duplo cego. O exame periodontal

conduzido avaliou a severidade e extensão da inflamação nos tecidos periodontais. A sondagem foi realizada com sonda manual. Radiografias panorâmicas, periapicais e bite-wing foram realizadas. Os fatores de risco clássicos para doença coronária foram ajustados. Os índices dentários foram maiores nos pacientes com doença coronariana, porém ao contrário de estudos anteriores, as diferenças não foram significantes. Esses resultados não poderiam ser explicados por fatores de confusão. Os pacientes da pesquisa eram mais velhos e tiveram tratamento odontológico mais recente do que em estudos prévios. Os autores acreditam no efeito da idade na relação entre infecção dentária e doença coronária. Indivíduos que desenvolvem doença coronária em idade mais jovem são também os que desenvolvem doença periodontal em idade mais jovem também. Assim a correlação entre idade e severidade da doença periodontal pode ser vista apenas no grupo controle. Desta forma este estudo exemplifica como a posição de um fator de risco para uma determinada doença pode mudar de acordo com a idade dos indivíduos estudados. O papel da doença periodontal como risco a doença coronária varia de acordo com as características da população avaliada.

Segundo LOOS, B.G. *et al.* em 2000, a doença periodontal, freqüentemente não diagnosticada, é uma infecção crônica dos tecidos de suporte dentário, epidemiologicamente associada à doença cardiovascular. Como a proteína C-reativa (CPR) e outros marcadores de inflamação têm sido identificados como fatores de risco a doença cardiovascular, os autores investigaram se estes fatores estariam elevados na periodontite. 53 pacientes com doença periodontal localizada, 54 com doença periodontal generalizada e 43 pacientes controle, todos com história médica saudável foram recrutados e realizados exames sanguíneos. Os dados foram coletados do Centro de Odontologia de Amsterdam. As radiografias de todos

pacientes estavam disponíveis. Pacientes com 8 ou mais dentes com perda óssea com extensão de um terço foram classificados como periodontite generalizada. Para o grupo controle, recentes radiografias bite-wing mostravam altura da crista alveolar com distância da junção cimento esmalte menor ou igual a 2mm em todos dentes. Sangue venoso foi coletado em tubos com EDTA entre 8:30 e 11:30h. um tubo foi analisado entre 3 horas para mensuração de leucócitos. O outro tubo foi imediatamente congelado e o plasma preparado entre 2 horas, alíquotas do plasma foram guardados em  $-80^{\circ}\text{C}$  até todas coletas serem realizadas. Os resultados mostraram que periodontite generalizada e localizada tiveram níveis altos de CPR do que controles (1.45 e 1.30 versus 0.90 mg/L, respectivamente,  $P=0.030$ ); 52% dos pacientes com periodontite generalizada e 36% de pacientes com periodontite localizada foram sero-positivos para interleucina 6 (IL-6), comparado com 26% do grupo controle ( $P=0.008$ ). Níveis de plasma de IL-6 foram maiores em pacientes periodontais do que nos controles ( $P=0.015$ ). Leucócitos também estavam aumentados na periodontite generalizada ( $7.0 \times 10^9/\text{L}$ ) comparado com periodontite localizada e controle ( $6.0$  e  $5.8 \times 10^9/\text{L}$ , respectivamente,  $P=0.002$ ). Esses achados foram explicados pelo alto número de neutrófilos na periodontite ( $P=0.001$ ). IL-6 e PCR são inter correlacionados e ambos se correlacionam com neutrófilos. Esses achados foram controlados para fatores associados a doença cardiovascular, incluindo idade, educação, índice de massa corpórea, fumo, hipertensão, colesterol e sero-positividade para CMV, *Chlamydia pneumoniae* e *Helicobacter pylori*. Os autores concluíram que periodontite resulta em altos níveis sistêmicos de PCR, IL-6 e neutrófilos. Estes fatores inflamatórios em níveis altos podem aumentar a atividade inflamatória em lesões arteroscleróticas, aumentando potencialmente o risco para eventos cardíacos e cerebrais.

KATZ, J.; CHAUSHU, G.; SHARABI, Y. em 2001 realizaram um estudo para acessar a relação entre doença periodontal e doença coronária. A população incluída neste estudo foram 1094 homens israelitas do serviço militar, com idade média entre 26-53 anos (média  $39\pm 5$  anos). O estudo incluiu 151 indivíduos classificados como tendo doença coronária, infarto do miocárdio ou síndrome anginal com evidência angiográfica ou que sofriam de fatores de risco arterosclerótico como diabéticos. Níveis sanguíneos de colesterol e triglicerídeos também foram determinados. A severidade da doença periodontal foi acessada pelo índice CPITN. O grupo controle incluiu 943 indivíduos saudáveis. Análise estatística foi realizada com teste  $X^2$ . A análise estatística mostrou uma associação significativa do escore 4 segundo CPITN com hipercolesterolemia e uma possível associação entre doença coronariana. Como conclusão os autores propõem que níveis altos de colesterol sanguíneo são uma possível ligação entre inflamação periodontal e arterogênese.

KORNMAN, K.S. e DUFF, G.W. em 2001 realizaram uma revisão dos mecanismos biológicos e fatores genéticos potencialmente envolvidos em comum a ambas doença periodontal e doença cardiovascular. Essas doenças são chamadas complexas porque envolvem interações de múltiplos genes e fatores do ambiente. Em doenças complexas a genética apenas, não é suficiente para causar a doença, e normalmente não é considerada a iniciadora do processo. O polimorfismo genético em doenças complexas parece modificar o risco da doença ou a suscetibilidade da doença pelos seus efeitos no equilíbrio nos mecanismos bioquímicos e na manutenção da saúde. Esses fatores genéticos algumas vezes interagem com os efeitos do ambiente, como a dieta e tabagismo nos mesmos mecanismos bioquímicos. Assim o polimorfismo genético em doenças complexas pode ser

considerado o amplificador do processo de doença. Na maioria dos casos, essas diferenças não são evidentes por anos, mas em algumas situações podem aparecer rapidamente.

Alguns mecanismos biológicos podem relacionar doença periodontal e cardiovascular. Ambas doenças têm o componente inflamatório. Bactérias específicas são essenciais para periodontite. Microorganismos, incluindo bactérias e vírus têm sido implicadas na doença cardiovascular embora seus papéis ainda controversos não sejam claros. Diabetes e tabagismo são fatores de risco bem estabelecidos para ambas doenças. Colesterol e metabolismo lipídico, uma das principais causas de doença cardiovascular, recentemente foi mostrado de alguma forma estar alterado na doença periodontal.

Fatores genéticos associados com a maioria das formas de doença coronariana e que ainda não foram testadas na associação com doença periodontal: polimorfismo da homocisteína MTHFR, metabolismo lipídico (lipoproteína lipase, uma enzima multifuncional que influencia a concentração de ambas partículas de LDL e HDL e a adesão de lipoproteína nos receptores da superfície celular), fatores de coagulação, inflamação e defeitos na resposta reparadora (MMPs, o aumento de sua atividade é um dos mecanismos que caracterizam periodontite, a inibição dessa atividade mostrou prevenir a progressão clínica de periodontite crônica).

Fatores genéticos que tem sido implicados em periodontite crônica, mas não avaliados para doença cardiovascular: inflamação e resposta de reparo (aumento de PGE2, IL-1 e MMPs), resposta imune ( IgG), variação genética da IL-1 e inflamação.

Os autores concluem que os genes envolvidos no processo inflamatório parecem ser viáveis como primeiro alvo para investigação.

HUJOEL, P.P. *et al.* em 2001 realizaram um estudo para determinar se pessoas com a definitiva eliminação de infecções dentais, edentadas, baixariam os riscos de doença coronariana quando comparados a pessoas com periodontite. Foram utilizados para a pesquisa os dados do NHANES I, Primeiro Exame Nacional de Saúde e Nutrição. Participaram do estudo 4.027 pessoas. Como ocorrência de doença coronariana foram estabelecidos eventos como fatais (codificados de acordo com a classificação internacional da doença), hospitalizações como infarto não fatais e procedimentos de revascularização. A classificação periodontal foi definida de acordo com o índice periodontal de Russell. Durante os 17 anos de acompanhamento, houve 1.238 eventos de doença coronariana e 538 fatais. Os dados sem ajuste para o modelo de amostras e fatores de confusão mostraram que pessoas sem infecção dentária (edentadas) tiveram 27.1 eventos de doença coronariana por 1000 pessoas ao ano, e pessoas com diagnóstico de periodontite tiveram 18.3 eventos por 1000 pessoas ao ano. Esta comparação preliminar indica que a eliminação da infecção dental foi associada a um aumento de 50% ao risco de doença coronariana. Após os resultados serem ajustados para os fatores de confusão e o modelo das amostras, eles revelaram que pessoas sem infecção dentária tinham riscos para doença coronariana similares a pessoas com infecção dental. De acordo com os achados os autores acreditam na hipótese que a presença da periodontite ocorre coincidentemente com o aumento do risco a doença cardiovascular e não como causalidade. A doença periodontal está associada a fatores que elevam o risco a doença cardiovascular como o tabagismo. Os autores não encontraram nenhuma evidência indicando que a eliminação de infecção

crônica dental diminuiria o risco a doença coronária, desta forma a prevenção a doença coronária não deve ser usada como argumento para a recomendação de tratamento periodontal.

BECK, J.D. e OFFENBACHER, S. em 2001 realizaram uma revisão e discussão sobre os estudos relacionando doença periodontal e doença cardiovascular. Estudos caso-controle e transversais mais antigos foram seguidos por análises secundárias de estudos longitudinais que indicaram que indivíduos com doença periodontal, determinados por medições clínicas, tinham maior risco a eventos coronarianos. Esses estudos estimularam outros a identificar potenciais mecanismos biológicos que podem associar doença periodontal e cardiovascular. Os autores concluem que todos estudos longitudinais até o momento: 1) foram analisados secundariamente e não possuem modelo de estudo que possa testar a hipótese; 2) centralizaram em eventos cardiovasculares e excluíram características sub clínicas, que na opinião dos autores tem relação mais direta com a patogênese da doença; 3) foram controlados para possíveis fatores de confusão na ausência do entendimento da doença; 4) empregaram meios "grotescos" para avaliar doença periodontal; 5) não devem ser vistos como posição da ciência. Esses estudos contribuíram para o conhecimento para um relativo período curto de tempo, mas que representam a geração de estudos que não são capazes de levar as informações a diante. É tempo de entrar em outra fase de investigação, testando novas hipóteses em estudos epidemiológicos moleculares, que possuem modelos apropriados para testar mecanismos celulares e moleculares envolvidos. O estudo da doença periodontal deve ser representado pela tríade clínica, infecciosa e resposta do hospedeiro, assim como exposição do mesmo a patologias sistêmicas.

HUJOEL, P.P. *et al.* em 2002 realizaram um estudo com o propósito de avaliar a associação entre doença periodontal e eventos cardiovasculares entre indivíduos com doença coronária prévia, utilizando os dados do Primeiro Estudo Nacional de Exame de Saúde e Nutrição. 636 adultos dentados com história prévia de doença cardiovascular foram acompanhados para novos eventos coronarianos. A presença de doença periodontal e gengivite não aumentaram o risco de novos eventos coronários entre os indivíduos. Quando a associação foi limitada a indivíduos que relataram ataque cardíaco prévio, a periodontite diminuiu o risco de eventos coronarianos em 34%. Os autores concluem que a periodontite ou gengivite não aumente o risco de doença cardiovascular entre indivíduos que relataram doença cardiovascular prévia.

ABOU-RAYA, S. *et al.* em 2002 realizaram um estudo para avaliar a associação entre doença periodontal e doença coronária no Egito. 50 pacientes com diagnóstico angiográfico coronário foram avaliados para doença periodontal. Todos pacientes se submeteram a avaliação física, exames laboratoriais, avaliação cardíaca e exame dentário que incluiu avaliação radiológica pantomográfica. As radiografias pantomográfica e angiogramas coronários dos participantes foram realizados através de exame duplo cego por dentistas e cardiologistas respectivamente. Os resultados da associação entre doença periodontal e arteromatose coronária permaneceram significantes após ajuste para idade, tabagismo, nível lipídico sanguíneo, índice de massa corpórea, hipertensão e presença de diabetes. A doença periodontal poderia ser um fator de risco para doença cardíaca pré dispendo um indivíduo a infecção crônica de baixa intensidade. Assim, a saúde dentária se tornaria um importante parâmetro para a saúde médica.

LOPEZ, R. *et al.* em 2002 investigaram a associação entre doença periodontal e doença coronária isquêmica em chilenos. Indivíduos entre 30-50 anos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio, angina instável ou angina peitoral foram avaliados. O grupo controle avaliou pacientes hospitalizados por pedras renais ou hérnia abdominal. Informações sobre pressão sangüínea, nível de colesterol, altura, peso, idade ocupação, tabagismo, diabetes e uso de antidepressivos foram analisadas. A análise foi baseada em 61 participantes. Os participantes foram submetidos a avaliação periodontal, incluindo número de dentes, profundidade de sondagem e nível de inserção em 6 regiões por elemento dentário. A associação entre a média do nível de inserção, profundidade de sondagem e número de dentes presentes foi analisada por regressão logística e controlada para os riscos conhecidos de doença cardiovascular. Os resultados mostraram que o nível de inserção assim como profundidades de sondagem foram positivamente associadas com doença coronária. O número de dentes presentes não foi estatisticamente significativo. Os autores concluem que os resultados estão de acordo com estudos prévios. Se os resultados refletirem uma ligação causal entre doença periodontal e cardiovascular, é necessário enfatizar um melhor controle periodontal. Se a associação não for causal, os resultados ainda demonstram que doença cardiovascular e doença periodontal atingem o mesmo segmento de população, que é importante para o ponto de vista em saúde pública.

GENCO, R. *et al.* em 2002 fazem um resumo das evidências de estudos epidemiológicos e estudos que focalizaram em mecanismos potenciais que contribuem para a elucidação da associação entre doença periodontal e cardiovascular. Os autores fazem uma revisão dos estudos longitudinais, porque representam o maior nível de evidência disponível. Também fazem revisão dos

estudos de caso controle e transversais publicados assim como achados de estudos clínicos, laboratoriais e em animais. Como resultado as evidências sugerem uma associação moderada, não causal, entre doença periodontal e doença cardiovascular. Os resultados de alguns estudos de caso controle indicam que patógenos periodontais subgengivais podem estar associados com infarto do miocárdio. Estudos de laboratório mostram a plausibilidade biológica desta associação, já que bactérias orais foram encontradas em arteromas da carótida e algumas bactérias orais podem estar associadas a agregação plaquetária e eventos importantes da trombose. Estudos em animais mostraram que a formação de arteroma pode ser acentuada pela exposição a patógenos periodontais. Os autores concluem que as evidências epidemiológicas sugerem que a infecção periodontal pode ser um fator de risco a contribuir para doença cardiovascular.

### 3 DISCUSSÃO

Doença periodontal é uma infecção crônica em que certas bactérias têm importante papel no desenvolvimento do processo inflamatório (MATTILA, K.J. *et al.*, 1998; GENCO, R. *et al.*, 2002).

Estudos recentes têm mostrado que a infecção e inflamação causada pela doença periodontal aumentam o risco de doença cardiovascular (BECK, J.D. *et al.*, 1996; JOSHIPURA K. J. *et al.*, 1996; DESTEFANO, F. *et al.*, 1993).

O aumento das evidências sugere que a inflamação tem um papel essencial no desenvolvimento da arteriosclerose (KOENIG, W., 1999; ROSS R., 1999).

Vários possíveis mecanismos têm sido reportados para explicar a associação entre doença periodontal e doença cardiovascular (KWEIDER, M.K. *et al.*, 1993; HERZBERG, M.C. *et al.*, 1996).

A relação entre as duas doenças pode ser pelo fato em que possuem fatores de risco em comum (LOESCH, W.J. *et al.*, 1998). Porém pode ser pela reação direta resultante de efeitos sistêmicos da doença periodontal (BECK, J.D. *et al.*, 1996). A doença periodontal pode causar efeitos vascular via lipopolissacarídeos e citocinas inflamatórias, contribuindo para a patogênese da doença cardiovascular (BECK, J.D. *et al.*, 1998). Patógenos periodontais mostraram aumentar a agregação plaquetária e eventos trombogênicos (HERZBERG, M.C. *et al.*, 1996). Patógenos periodontais foram identificados em arteromas, o que suporta o papel etiológico desses patógenos na doença cardiovascular (HARASZTHY, V. I. *et al.*, 2000).

DESTEFANO, F. *et al.* em 1993 mostraram que indivíduos com doença periodontal tiveram o risco aumentado em 25% para desenvolver doença coronária comparados com indivíduos com saúde periodontal. MATTILA, K.J. *et al.* em 1995, observaram que infecções dentárias eram fatores significantes para eventos coronários. O estudo de BECK, J. *et al.* em 1996 confirmaram estes achados, e reportaram que indivíduos com maior profundidade de sondagem e perda óssea, tiveram riscos aumentados em desenvolver doença coronária do que aqueles com doença periodontal mínima. Estudo de EMINGIL, G. *et al.*, em 2000 suportam os mesmos achados.

Contrariamente a estes estudos, JOSHIPURA, K.J. *et al.*, em 1996; HUJOEL, P.P. *et al.* em 2000 e 2002, não encontraram associação entre doença periodontal e doença cardiovascular.

Os lipídeos têm um importante papel para o desenvolvimento do processo arterosclerótico que leva ao infarto do miocárdio pela formação de trombo. Nível anormal de lipídio sérico foi reportado como fator de risco significante para arteriosclerose e infarto agudo do miocárdio (ROBINS, S.,1994).

GENCO, R. *et al.* em 1997, encontrou que a combinação entre homens, diabéticos, com doença periodontal promovem um modelo que pode predirar futura doença cardiovascular na comunidade americana. Outros estudos como MATTILA, K.J. *et al.* em 1993 e 1989, e EMINGIL, E. *et al.* em 2000, não encontraram nenhuma relação entre estes fatores de risco e doença coronária.

O estudo de 14 anos de acompanhamento com 9760 indivíduos sem doença cardiovascular no início, mostrou que a doença periodontal está associado a eventos futuros de doença cardiovascular (DESTEFANO, F. *et al.*, 1993). A

severidade da doença periodontal também pode predir eventos coronarianos, estudo realizado em 7 anos de acompanhamento entre pacientes com doença cardiovascular por MATTILA, K.J. *et al.*, 1995.

Em 1147 homens acompanhados por 18 anos, a severidade da doença periodontal apresentou relação estreita com futuros riscos de doença cardiovascular e infarto. Em todos estes estudos os resultados foram ajustados para os efeitos de potenciais fatores de confusão, como tabagismo, nível sócio econômico e outros, mas as associações acima ainda permaneceram evidentes. Por outro lado, no estudo de JOSHIPURA, K.J. *et al.* em 1996, houve apenas uma tendência na associação entre a perda dentária e doença cardiovascular. Este modelo de estudo analisou apenas profissionais de saúde, que relataram doença periodontal através de uma pergunta respondida em questionário: você já teve doença periodontal com perda óssea? Pergunta subjetiva, já que a doença assintomática não pode ser diagnosticada pelo participante. GENCO, *et al.* em 1999, encontrou que em uma população com alta prevalência de diabetes, a doença periodontal estava associada a doença cardiovascular apenas na idade entre 60 anos.

Os potenciais mecanismos ligando infecção dentária e doenças cardiovasculares incluem a elevação de leucócitos sangüíneos, fator antígeno de Willebrand, nível de fibrinogênio (MATTILA, K.J. *et al.* em 1989).

Componentes bacterianos promovem efeitos no endotélio vascular e coagulação sangüínea (HERZGERG, M. *et al.* em 1998). DORN, B. *et al.*, em 1999 mostraram que bactérias como *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* invadem células das artérias em níveis significantes. Muitos

microorganismos como *Porphyromonas gingivalis* foram encontrados intracelular dentro de vacúolos.

BECK, J.D. *et al.* em 1996 propuseram que alguns indivíduos com alta resposta inflamatória do monócito ao lipopolissacarídeo bacteriano, os tornariam vulneráveis ao desenvolvimento de ambas doença periodontal e doença cardiovascular.

A associação entre doença periodontal e arteriosclerose é forte em homens entre 60 a 65 anos e fraca em idade superior a esta, a razão para a fraca associação entre homens mais velhos não está clara. Não há evidências disponíveis para determinar se existe uma associação entre doença arteriosclerótica e lesões periapicais, pericoronárias ou outras infecções orais. Também há pouca evidência para mulheres, hispânicos, negros ou populações asiáticas.

Vários mecanismos podem explicar a associação entre infecção periodontal e arteriosclerose: 1) efeito direto de agentes infecciosos na formação do arteroma; 2) efeitos indiretos mediados pelo hospedeiro em resposta a infecção; 3) comum predisposição genética para ambas doenças; 4) fatores de risco em comum. Existem 2 linhas de evidência sugerindo que bactérias periodontais têm efeitos diretos na formação do arteroma: o primeiro vem de estudos encontrando *Porphyromonas gingivalis* em placas arteromatosas (HARASZTHY, V. I. em 1998); a segunda evidência indica que *Porphyromonas gingivalis* invadem e podem se proliferar em células arteriais coronárias *in vitro* (DESPHADE R. G., KHAN M. B., GENCO C. A. em 1998).

LOESCH, W.J. em 2000 didaticamente coloca como as condições dentais contribuem para a doença cardiovascular:

Efeitos diretos:

- Liberação de bactérias na circulação sangüínea
- Liberação de produtos bacterianos na circulação sangüínea:
  - a. Lipopolissacarídeos
  - b. Antígenos bacterianos (heat shock proteins)
  - c. Agregação plaquetária associada a proteína (de *S. sanguis*)
  - d. Outros (DNA, lipídeos)
- Induzem a resposta de fase aguda
- Ativam monócitos/macrófagos

Efeitos indiretos

- Liberação de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica (PGE<sub>2</sub>, tromboxano, leucotrienos)
- Liberação de citocinas pro-inflamatórias, IL-1, IL-6, alfa interferon
- Induzem a resposta de fase aguda
- Ativam monócitos/macrófagos
- Aumentam os níveis de células brancas

## 4 CONCLUSÃO

É a maior capacidade de pensar de forma abrangente que faz de alguém um grande cientista e não um operador de laboratório (O sofisma da especialização; Veja 4 de abril, 2001; 25).

A odontologia do novo milênio está revendo paradigmas de forma mais ampla, assim como o mundo vivencia a globalização. Hoje a periodontia também significa muito mais que o estudo dos tecidos de suporte do elemento dental. O binômio saúde / doença que se encontra ao redor do dente reflete e é refletido pelo inteiro complexo organismo humano. Tentar desvendá-lo, descobri-lo é também missão de um especialista em medicina periodontal.

A doença coronária cardíaca é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (ROBINS, 1980). Dados recentes indicam que infecções bacterianas e virais contribuem nos eventos agudos de tromboembolismo (PAGE, R., 1998).

Cepas de bactérias bucais são encontradas nas paredes espessas das artérias de maior calibre do coração, inclusive intracelular dentro de vacúolos (DORN, B. *et al.* em 1999). Existe um tipo de quimiotaxia de algumas bactérias que promovem a adesão de plaquetas no interior dos vasos (HERZBERG, M. em 1998). Citotoxinas liberadas de bactérias gram negativas interferem no processo inflamatório que pode acelerar o processo de aterogênese (KINANE, D.F. em 1998).

Vários estudos em modelos diferentes (longitudinais, caso-controle, transversais) foram realizados mostrando uma relação positiva entre doença periodontal e cardiovascular. Todos contribuíram de alguma forma, embora nenhum deles possuísse modelo adequado para o estudo. É tempo de se estudar a nível molecular esta relação, e comprová-la através de evidência científica molecular.

Em um futuro breve, se assim os dados se confirmarem, o periodontista será solicitado por médicos cirurgiões a avaliar a condição bucal de um paciente que se submeterá a cirurgias eletivas, principalmente as relacionadas ao coração. O periodontista atenderá, de forma profilática ou não, pacientes que o procurarão para reduzir ou prevenir arteriosclerose e infarto agudo do miocárdio. Novos protocolos serão inseridos nos centros cirúrgicos e UTIs relacionados a microbiota bucal e mais especificamente a periodontopatogênica.

O periodontista tem por obrigação não apenas oferecer um tratamento diferencial, mas educar o seu paciente e a sociedade como um todo. Dessa forma, a atualização é um poderoso instrumento que deve ser afiado de forma muito especial.

## Referências Bibliográficas\*

ABOU-RAYA, S. *et al.* Coronary disease and periodontal disease: is there a link? **Angiology**, New York, v.53, n.2, p.141-148, Mar.-Apr. 2002.

ARBES, S.J.; SLADE, G.J.; BECK, J.D. Association between extend of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: na analysis of NHANES III data. **Journal of Dental Research**, Washington, v.87, n.12, p.1777-1782, Dec. 1999.

BECK, J.D.; OFFENBACHER, S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-science review. **Annals of Periodontology**, Chicago, v.6, n.1, p.9-15, Dec. 2001.

BECK, J.D.; OFFENBACHER, S. Oral health and sistemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. **Journal of Dental Education**, Washington, v.62, n.10, p.859870, Oct. 1998.

BECK, J.D. *et al.* Periodontitis: a risk factor for coronry heart disease? **Annals of Periodontology**, Chicago, v.3, n.1, p.127-141, July 1998.

BECK, J.D. *et al.* Periodontal disease and cardiovascular disease. **Journal of Periodontology**, Chicago, v.67, n.10, p.1123-1137, Oct. 1996.

DeSTEFANO, F. *et al.* Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. **British Medical Journal**, London, v.306, n.6879, p.688-691, Mar. 1993.

---

\* Baseada na NBR 6023, de 2000, da Associação Brasileira de normas Técnicas (ABNT).

KWEIDER, M. *et al.* Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction? **Scottish Medical Journal**, Glasgow v.38, p.73-74, Feb. 1993.

LOESCHE, W.J. Periodontal disease: link to cardiovascular disease. **Compendium Continued Education Dentistry**, Jamesburg, v.21, n.6, p.463-470, Jun. 2000.

LOESCHE, W.J. *et al.* Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. **Journal American Dental Association**, Chicago, v.129, p.301-311, Mar. 1998.

LOOS, B.G. *et al.* Elevation of systemic markers related to cardiovascular disease in peripheral blood of periodontal disease. **Journal of Periodontology**, Chicago, v.71, n.10, p.1528-1534, Oct. 2000.

LOPEZ, R. *et al.* Coronary heart disease and periodontitis – a case control study in Chilean adults. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v.29, n.5, p.468-473, May 2002.

LOWE, G.D.O. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. **Annals of Periodontology**, Chicago, v.3, n.1, p.121-126, July 1998.

MACKENZIE, R.S.; MILLARD, H.D. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. **JADA**, Chicago, v.66, p.192-198, July 1963.

MATTILA, K.J. *et al.* Age, dental infections, and coronary heart disease. **Journal of Dental Research**, Washington, v.79, n.2, p.756-760, Feb. 2000.

MATTILA, K.J. *et al.* Association between dental health and myocardial infarction. **British Medical Journal**, London, v.298, p.779-782, 1989.

SCANNAPIECO, F.A.; GENCO, R.J. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. **Journal of Periodontal Research**, Compenhagem, v.34, p.340-345, Oct. 1999.

SEYMOUR, R.A.; STEELE, J.G. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? **British Dental Journal**, London, v.184, n.1, p.33-38, Jan. 1998.

SPODICK, D.H. Inflammation and the onset of acute myocardial infarction. **Annals of International Medicine**, Philadelphia, v.102, p.699-702, 1985.

SYRJÄNEM, J. *et al.* Dental infections in association with cerebral infarction in young patients. **American Journal of Hematology**, New York, v.42, p.354-358, Jan. 1993.