

DIOGO GODOY ZANICOTTI

**ATUALIDADES SOBRE A ASSOCIAÇÃO
ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA
CORONARIANA**

Monografia apresentada a Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Periodontia.

**PIRACICABA
2006**

DIOGO GODOY ZANICOTTI



1290005367

TCE/UNICAMP
Z16a
FOP

ATUALIDADES SOBRE A ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA CORONARIANA

Monografia apresentada a Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum

374

**UNICAMP / FOP
BIBLIOTECA**

**PIRACICABA
2006**

Unidade FOP/UNICAMP	
N. Chamada	Z16a
Vol.	Ex.
Tombo BC/	

Unidade - FOP/UNICAMP

FCE/UNICAMP

Z16a Ed.

Vol. Ex.

Tombo 5367

C D

Proc. 16P-130/11

Preço R\$ 11,00

Data 06/01/11

Registro 778475

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

Z16a

Zanicotti, Diogo Godoy.

Atualidades sobre a associação entre periodontite e doença coronariana. / Diogo Godoy Zanicotti. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2006.

43f.

Orientador: Antônio Wilson Sallum.

Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Aterosclerose. 3. Enfarte do miocárdio (Indireta). I. Sallum, Antônio Wilson. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Dedico este trabalho especialmente aos meus pais, que através do seu empenho permitiram que eu chegasse até aqui. Amo vocês!

Aos meus irmãos, que estão sempre comigo, amo vocês!

A minha noiva Claudia a qual está ao meu lado em todas as horas, te amo e obrigado!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum que há dois anos permitiu que eu ingressasse na UNICAMP, desta forma fazendo com que eu pudesse aprender com os melhores e mostrar um pouco do meu trabalho e conhecimento.

Ao Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum que sempre foi um exemplo a ser seguido, sempre muito dedicado e amigo.

Aos professores Edwil, Jorge e Vinícius que sempre nos ajudaram nas decisões a serem tomadas através de nossas incontáveis discussões. Grandes amigos e companheiros.

Aos Profs. Drs. Marcio e Francisco por compartilharam seu conhecimento e experiências.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

“A busca pelo conhecimento
representa a eterna busca pela
verdade.”

(o autor)

SUMÁRIO

RESUMO	07
ABSTRACT	08
1 INTRODUÇÃO	09
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Marcadores Inflamatórios	12
2.2 Periodontopatógenos	18
2.3 Doença Coronariana x Periodontite	22
3 DISCUSSÃO	36
4 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

RESUMO

Todos os anos milhares de pessoas morrem a partir de eventos decorrentes da Doença Coronariana (DC). A Periodontite partilha de vários fatores de risco com essa doença, como idade, sexo, condição sócio-econômica, fumo, etc. Estudos epidemiológicos apontaram que não eram apenas os fatores de risco que estas doenças partilhavam. Recentemente os processos inflamatórios começaram a ser investigados quanto a sua participação no processo de formação das placas de ateroma, que caracterizam grande parte dos casos de DC. Por este mesmo motivo que foram criados modelos de plausibilidade biológica para explicar a participação direta da doença periodontal no desenvolvimento da DC. Diversos estudos foram selecionados para esta revisão de literatura, mostrando que existe plausibilidade biológica para apontar uma relação causal entre a periodontite e a DC. Por outro lado, os estudos em humanos ainda precisam mostrar que estes modelos biológicos se confirmam quando confrontados com a complexidade do corpo humano; apesar de estudos com desenhos inadequados - no sentido de que os desenhos destes estudos não foram desenvolvidos para indicar causalidade - indicarem esta possibilidade.

ABSTRACT

Every year millions of people die from Coronary Heart Disease (CHD). The Periodontitis share many risk factors with this disease such as age, socioeconomic conditions, smoke, etc. Epidemiologic studies showed that it is not only risk factors those diseases share. Recently, inflammatory process begins to be investigated as its participation on the process of atheroma plaques formation, which characterizes the major part of CHD cases. By this same reason biologic plausibility models were made to explain the direct participation of periodontal disease on the development of CHD. Many studies were selected for this literature review, showing an existence of a biological plausibility to point out a causal relationship between Periodontitis and CHD. On the other hand the studies in humans still need to present that these biological models would be confirmed when confronted with the complexity of the human body, despite the inadequate drawing studies – the study's drawings were not developed to indicate causality – point this possibility.

1 INTRODUÇÃO

A doença coronariana cardíaca é uma das maiores causas de morte de homens e mulheres em todo o mundo; aproximadamente 17 milhões de pessoas por ano. No Brasil as doenças do coração são as que mais matam anualmente, segundo o Ministério da Saúde. Diversos fatores, desde genéticos até ambientais, são descritos como fatores de risco para doença coronariana, como elevada pressão sangüínea, quantidade anormal de lipídios no sangue, cigarro, sedentarismo, idade, história familiar, diabetes mellitus, e mais recentemente, e ainda em estudo, excesso de homocisteína no sangue e inflamação, segundo a Organização Mundial da Saúde.

A cardiopatia isquêmica (CPI), também denominada cardiopatia coronariana, designa um grupo de síndromes resultantes da isquemia do miocárdio, ou seja, um desequilíbrio entre o suprimento (perfusão) e a demanda de sangue oxigenado do coração. Em mais de 90% dos casos a isquemia é causada por obstruções arteriais coronarianas ateroscleróticas. A aterosclerose coronariana geralmente leva décadas desenvolvendo-se de maneira progressiva, lenta e silenciosa, antes de apresentar as síndromes resultantes de isquemia coronariana. O risco de um indivíduo desenvolver cardiopatia isquêmica detectável depende, em parte, do número e da distribuição das placas ateromatosas, bem como do grau de estreitamento produzido por elas. Entretanto, estas observações anatômicas não são determinantes para prever manifestações clínicas de CPI. As CPI's apresentam-se geralmente como uma redução da perfusão coronariana devido a uma interação dinâmica entre o estreitamento aterosclerótico fixo das artérias coronárias epicárdicas, a trombose intraluminal que se superpõe a ruptura de uma placa aterosclerótica, a agregação plaquetária e ao vaso espasmo (Cotran *et al.*, 2000).

Segundo Li *et al.* (2000), a aterosclerose é um processo de doença progressivo que envolve a musculatura de médias e largas artérias. A formação das placas de ateroma consiste em elevação focal da camada íntima da vasculatura com presença de centro necrótico interno contendo células lisadas, cristais ésteres de colesterol, células lipídicas esponjosas e superfície com proteínas do plasma como fibrina e fibrinogênio. Ainda, segundo os mesmos, a presença da lesão ateromatosa promove trombooses devido a sua superfície, que aumenta a agregação plaquetária e

a formação de trombos, desta forma ocluindo total ou parcialmente a artéria causando a doença coronariana ou o acidente vascular cerebral.

A periodontite leva a uma produção excessiva de citocinas e outros mediadores inflamatórios, elevando o desenvolvimento de lesões nos tecidos periodontais e na membrana celular arterial. Aparentemente microrganismos orais são capazes de estimular a cadeia de eventos endocítica dos lisossomos das células musculares cardíacas e permitir o tráfego de autofagossomos. Estudos sugerem que alguns microrganismos orais podem invadir células arteriais cardíacas (Meurman *et al.*, 2003).

Stöllberger e Finsterer (2002) afirmaram que diversos tipos de células estão envolvidas na formação da aterosclerose, incluindo plaquetas, células endoteliais, monócitos ativados, macrófagos derivados de monócitos e células musculares lisas. Macrófagos e linfócitos T são críticos para o crescimento e mudança das placas ateromatosas através da secreção de fatores de crescimento, os quais estimulam a proliferação das células musculares lisas e a secreção de matriz extracelular, citocinas inflamatórias como a gama interferon (IFN- γ) e interleucina-1 (IL-1), enzimas digestoras de matriz extracelular como as metaloproteinases, as quais enfraquecem a cápsula fibrosa do ateroma.

A hipótese aceita atualmente é que o desenvolvimento da aterosclerose ocorre como resposta a injúrias e que é primariamente uma condição inflamatória crônica. Infecções têm sido longamente postuladas em um importante papel na etiologia da aterosclerose. Dois fatores de associação vêm sendo relatados: uma conexão entre uma infecção ou inflamação crônica de baixo grau e o lento processo de formação das placas de ateroma, associação entre a resposta à inflamação aguda sistêmica e o risco elevado para um evento cardiovascular agudo.

O novo interesse em infecções e mecanismos inflamatórios na patogênese de doenças arteriais cardíacas e cerebrais é baseado em evidências obtidas através de resultados de estudos soropidemiológicos, estudos sobre mediadores inflamatórios e de disfunção endotelial, e recentes estudos sobre o uso de antibióticos na terapia para tratamento de aterosclerose.

De acordo com Fong (2000), nenhum fator singular pode ser apontado para todas as causas de doença arterial coronariana, e uma proporção substancial de pacientes não apresenta nenhum dos fatores de risco tradicionais, como hipertensão, fumo, obesidade, hipercolesterolemia ou predisposição genética.

Khader *et al.* (2004) afirma que aparentemente a doença periodontal e a doença coronariana têm inúmeras características em comum; ambas tendem a ocorrer em pessoas de idade, homens, fumantes, hipertensos, de baixa escolaridade, baixas condições financeiras, socialmente isoladas e estressadas. Como a periodontite e a doença coronariana são comuns, quantificar sua associação é de importância para saúde pública.

O objetivo desta monografia é avaliar, através da literatura científica disponível, se há relação ou não entre a doença coronariana e a doença periodontal, pois as mesmas apresentam diversos fatores em comum e sua associação é uma questão ainda em discussão pela comunidade científica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Marcadores Inflamatórios

Segundo Ebersole (2003) a cavidade oral é uma grande porta de entrada para microorganismos temporários e permanentes. A colonização oral por bactérias representa um grande desafio, pois as mesmas estão presentes em colônias na mucosa oral, língua, superfície dental e sulco gengival. Diversos microorganismos vivem em simbiose com o hospedeiro, porém alguns destes são patogênicos. A inflamação gengival causada por estes patógenos provoca mudanças no transudato gengival transformando-o em um exudato inflamatório, onde estão contidos altos níveis de moléculas derivadas do soro, componentes celulares derivados da inflamação vascular e moléculas derivadas dos tecidos gengivais. O fluido gengival ainda apresenta uma variedade de células imunes e inflamatórias. O biofilme bacteriano, quando maturado é composto de cepas gram-negativas anaeróbias, produz uma grande variedade de substâncias que podem atravessar o epitélio e provocar uma resposta inflamatória; além de que existe o potencial de translocação destas bactérias para os tecidos gengivais. Esta inflamação leva à produção de citocinas, prostaglandinas e metaloproteinases. Claramente, microorganismos presentes em um nicho periodontal podem invadir e destruir tanto tecidos locais como tecidos profundos e até mesmo distantes do foco infeccioso.

De acordo com a revisão realizada por Loos (2005), bacteremias ocorrem várias vezes durante o dia em curtos períodos de tempo. Endotoxinas bacterianas e todos os tipos de antígenos podem se disseminar através do corpo, originários de uma lesão periodontal. É esperado que mediadores imunes pró-inflamatórios produzidos localmente, como IL-1, IL-6, TNF- α e PGE₂, são jogados na circulação sistêmica e subsequentemente podem causar efeitos em órgãos distantes.

Czerniuk *et al.* (2004) envolveram em seu estudo 50 pacientes (9 mulheres, 41 homens; com idades \leq 60 anos com média de 51 anos de idade). Todos os pacientes apresentavam síndrome coronariana aguda e periodontite. Foram analisados os valores de nível sérico para interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a doença periodontal e perda no nível de inserção. Houve um aumento nos valores médios de TNF- α nos pacientes com periodontite mais severa. Um aumento

nos valores de IL-1 foi observado na fase aguda da doença coronariana e 3 meses após a fase aguda. As características periodontais observadas mostram a presença ativa de doença periodontal nos pacientes. Não houve diferenças nos níveis de IL-1 e TNF- α nos pacientes com doença coronariana aguda com periodontite mais severa ou menos severa. Os pacientes com doença periodontal menos severa tiveram redução mais rápida na resposta inflamatória em comparação com os pacientes do grupo com periodontite mais avançada.

No estudo piloto realizado por Leivadaros *et al.* (2005) 63 indivíduos com 45 anos ou mais foram divididos em dois grupos. Um grupo controle (n=14), em que os pacientes tinham no máximo uma perda dental por quadrante (excluindo terceiros molares) e, através de radiografias “bite-wing”, as distâncias entre a junção cimento-esmalte e o osso alveolar menor ou igual a três milímetros. Pacientes com periodontite moderada e severa foram classificados através de radiografias periapicais de boca toda, onde foram mensuradas as distâncias entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea alveolar para determinar a severidade da doença (distância JCE-COA \geq 7 mm). Os pacientes com mais de 50% de perda óssea foram classificados como periodontite severa (n=15), os demais como moderada (n=34). Através de um questionário médico, mulheres grávidas, indivíduos doentes ou em condição médica crônica (incluindo qualquer tipo de doença cardiovascular) foram excluídos; ajustes foram feitos para fumante e classe social (de acordo com o nível educacional). Foram realizadas análises das condições sistêmicas (índice de massa corporal, pressão arterial e amostra de urina), mensurações da espessura da camada íntima-média nas artérias carótidas (EIM) e mensurações laboratoriais para proteína C-reativa, colesterol (LDL e HDL), fibrinogênio, albumina e creatinina. A espessura das camadas íntima média das artérias carótidas internas foram maiores no grupo com periodontite severa ($P= 0.023$) mesmo após ajustes para fatores de confusão com um “poder” de 80%; sugerindo uma associação entre EIM e a periodontite severa.

No estudo transversal proposto por Persson *et al.* (2005) foram avaliados os níveis de proteína C-reativa em pacientes hospitalizados e diagnosticados com infarto agudo do miocárdio (n=85) (IAM) e em pacientes sem evidência clínica de doenças cardiovasculares (n=63), porém com as mesmas características do grupo teste (gênero, idade, condição social, etnia e hábitos relativos ao cigarro). Para determinar a condição periodontal dos pacientes foram realizadas radiografias

periapicais de toda a boca e exame periodontal (incluindo sangramento a sondagem, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção). A periodontite foi radiograficamente determinada. A análise feita através dos parâmetros periodontais falhou em mostrar alguma associação com o aumento nos níveis de proteína C-reativa, apenas a contagem de células brancas sangüíneas é capaz de estabelecer relação com o aumento da mesma. Porém a contagem de células brancas é significativamente maior no grupo controle com periodontite, mas não no grupo com IAM. Desta forma os parâmetros periodontais não estão associados ao aumento da quantidade de proteína C-reativa quando a contagem de células brancas e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são incluídas.

Salzberg *et al.* (2006) determinaram em seu estudo os níveis de proteína C-reativa em pacientes com periodontite agressiva, e compararam os mesmos com pacientes saudáveis periodontalmente. Um total de 281 pacientes foram divididos em 3 grupos. No primeiro grupo foram separados 93 pacientes sem perda de inserção e inflamação gengival em diversos níveis de severidade; no segundo grupo foram separadas 93 pessoas com periodontite agressiva generalizada, caracterizada com perda de inserção de 5 mm em 8 ou mais dentes (pelo menos 3 dentes não eram primeiros molares e incisivos) e com idade inferior a 35 anos; e finalmente o terceiro grupo com 97 pacientes apresentando periodontite agressiva localizada (perda de inserção limitada a molares e incisivo, mais dois dentes adicionais) e idade inferior a 30 anos. Os pacientes dos três grupos apresentavam características diferentes quanto à etnia, gênero, fumo, idade, número de dentes, profundidade de sondagem, níveis de inserção, índice gengival, índice de placa e índice de sangramento. Após análise por reação em cadeia polimerase (hsCRP ELISA) foram encontrados os valores médios de PCR para os respectivos grupos: grupo1 (1,54 mg/l), grupo 2 (3,72 mg/l) e grupo 3 (2,57 mg/l). As diferenças e nos valores de PCR foram significativas entre todos os grupos e os mesmos também foram significativamente associados às características clínicas. Após os devidos ajustes apenas o diagnóstico periodontal e a média da profundidade de sondagem foram significativamente relacionados aos níveis de PCR.

Noack *et al.* (2001) realizaram um estudo onde foi avaliada a quantidade de proteína C-reativa (PCR) e a presença de periodontopatógenos em indivíduos com periodontite comparado com indivíduos do grupo controle saudáveis. A periodontite foi determinada como moderada (perda no nível clínico de inserção de

2.39 ± 0.29 mm, n=59), severa (com perda no nível clínico de inserção de 3.79 ± 0.86 mm, n=50). Os indivíduos do grupo controle (n=65) foram selecionados com perda no nível de inserção de 1.74 ± 0.18 mm. Aumentos estatisticamente significantes para PCR foram observados quando comparados o grupo controle e o grupo com periodontite ($P=0.036$). Após os devidos ajustes para idade, cigarro, índice de massa corpórea, triglicérides e colesterol, chegou-se a conclusão de que o aumento na quantidade de PCR depende da severidade da doença periodontal e também da presença de patógenos associados à doença periodontal.

O estudo conduzido por Meurman *et al.* (2003) mostrou que pacientes com doença coronariana severa (DCS) apresentam um status de higiene oral mais pobre do que pacientes que não apresentam DCS; segundo os mesmos, provavelmente devido a infecções periodontais passadas. Após exame clínico bucal e análise de radiografia panorâmica, os marcadores inflamatórios como proteína C-reativa, fibrinogênio e sedimentação de eritrócitos apresentam valores significativamente maiores nos pacientes com DCS, bem como nos valores referentes à contagem de anticorpos para *H. pylori* e *Chlamydia*, ao índice dental modificado (Odds ratio 1.31, com intervalo de confiança entre 1.16 e 1.48) e à gengivite (Odds ratio 3.37, com intervalo de confiança entre 1.66 e 6.86).

No estudo de Loos *et al.* (2000) foram selecionados 107 pacientes com periodontite não tratada e mais 43 indivíduos que não apresentavam periodontite. Do grupo referente aos pacientes com periodontite foram retiradas radiografias periapicais de toda a boca a fim de classificar a severidade da doença periodontal. Destes pacientes os que tiveram oito ou mais dentes com perda óssea de até um terço do tamanho da raiz dental foram classificados como tendo periodontite generalizada (n=54) e os demais como periodontite localizada (n=53). Para os indivíduos do grupo controle foram realizadas radiografias "bite-wing" e a saúde periodontal foi determinada como a distância entre a junção cimento-esmalte não sendo maior ou igual a dois milímetros. Etnia, idade e nível educacional foram avaliados. As amostras coletadas de sangue venoso foram utilizadas na análise de colesterol total, triglicérides, colesterol de baixa densidade (LDL), IgG soropositivo para citomegalovírus, IgG soropositivo para *C. pneumoniae*, IgG soropositivo para *H. pylori*, leucócitos, interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR). Após ajustados os valores para os fatores de confusão, os pacientes com periodontite apresentaram valores de PCR menores que o grupo controle ($P=0.030$), da mesma forma que os

valores que representam a presença de IL-6 ($P=0.008$). Quanto à quantidade de IL-6 no plasma os valores em pacientes com periodontite foram maiores que no grupo controle ($P=0.015$), da mesma maneira que a contagem de leucócitos estava elevada nos pacientes com periodontite generalizada quando comparada a periodontite localizada a ao grupo controle ($P=0.002$). Os valores obtidos para proteína C-reativa e IL-6 foram correlacionados à contagem de neutrófilos. A conclusão dos autores indica que altos níveis sistêmicos de PCR, IL-6 e neutrófilos são significativamente maiores em pacientes com periodontite.

Glurich *et al.* (2002) compararam os níveis de mediadores inflamatórios no soro em pessoas com somente periodontite, somente doenças cardiovasculares, ambas as doenças ou nenhuma das condições citadas anteriormente. Foram avaliados os níveis de proteína C-reativa (PCR), amiloide do soro A (SAA), soroplasmina, α_1 -glicoproteína-ácida (AAG), α_1 -antichimotripsina (ACT) e moléculas solúveis de adesão celular (sCAM-1 e sVCAM). Os níveis de PCR nos pacientes com somente periodontite ou doença cardiovascular foram elevado em duas vezes quando ambos foram comparados com pacientes com nenhuma doença; enquanto que os valores elevaram-se em três vezes em pacientes com ambas as doenças ($P=0.0389$). Diferenças também estatisticamente significantes foram encontradas para os valores de SAA e ACT quando comparados os indivíduos com ambas as doenças quando comparados com os indivíduos com uma ou nenhuma das doenças ($P=0.0162$ e 0.0408 , respectivamente). Os níveis de soroplasmina apresentaram-se elevados apenas para pacientes com doenças cardiovasculares, enquanto os de ACT apenas para indivíduos com periodontite. Foram feitas endarterectomias em 14 pacientes com aterosclerose, as quais foram detectados depósitos de CRP e SAA. Todos os parâmetros avaliados foram ajustados para idade, fumo, gênero, sexo, artrite reumatóide e diabetes. Os autores concluíram que infecções localizadas persistentes influem na quantidade de mediadores inflamatórios e que os mesmos apresentam potencial para influir no processo aterosclerótico associado à inflamação.

O estudo piloto realizado por Mattila *et al.* (2002) mensurou os níveis de proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio em 35 pacientes com periodontite do adulto antes e depois do tratamento periodontal. Foram incluídos no estudo pacientes apresentando periodontite indicada por perda no nível clínico de inserção, avaliado através de avaliação clínica e ou radiográfica, com dentição apresentando pelo

menos 15 dentes, sem sintomas ou história prévia de doença coronariana ou outra doença sistêmica (diabetes, artrite reumatóide e outras) e sem infecções agudas nos dois meses prévios ao início do estudo. O tratamento periodontal foi conduzido através de terapia mecânica e, quando indicado, metronidazol 500 mg por sete dias (n=9). Os níveis de PCR e fibrinogênio foram aferidos no “baseline” e seis semanas após o término da terapia periodontal. Os pacientes apresentavam-se com idades variando entre 32 e 69 anos, classes sociais diversas, em sua maioria apresentando periodontite severa (n=28), fumantes (n=7), ex-fumantes (n=4) e os demais não fumantes. Para análise dos objetos estudados foram utilizados trinta pacientes, onde os níveis de PCR foram reduzidos após tratamento ($P=0.05$). Dos pacientes avaliados, seis apresentavam valores elevados de PCR no “baseline”, porém não houve relação destes valores com a forma severa de periodontite. A diminuição nos níveis de PCR foi maior nos pacientes que previamente já apresentavam estes níveis elevados. Os níveis de fibrinogênio não foram alterados no presente estudo. A periodontite, segundo os autores, tende a elevar os valores de PCR apenas em alguns indivíduos, porém o tratamento periodontal reduz os níveis de PCR nestes mesmos indivíduos. Desta forma o tratamento periodontal pode reduzir o risco de doença coronariana.

Yamazaki *et al.* (2005) avaliaram o efeito do tratamento periodontal nos níveis sorológicos de proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) na população japonesa. Um total de 24 pacientes com idades entre 20 e 59 anos, com periodontite moderada ou avançada e não fumantes foram incluídos no estudo. Foram selecionadas vinte e uma pessoas sem periodontite para perfazerem o grupo controle. A escolha por pacientes não fumantes deu-se com o objetivo de eliminar o fumo como fator de confusão. As amostras de sangue foram obtidas no “baseline” e pelo menos três meses após o término da terapia periodontal (raspagem e alisamento radicular somente e/ou associado à cirurgia). Os pacientes que apresentavam periodontite no “baseline” mostraram níveis de CRP bastante elevados quando comparados ao grupo controle. O tratamento periodontal diminuiu os níveis sanguíneos de PCR ($P=0.087$), porém sem significância estatística. Os valores encontrados para IL-6 e TNF- α nos dois períodos avaliados não sofreram diferença estatística entre nenhum dos grupos, tanto no “baseline” quanto após o tratamento periodontal.

2.2 Periodontopatógenos

Okuda *et al.* (2001) examinaram 26 lesões ateroscleróticas e 14 espécimes de aorta sem doença, com o intuito de detectar o loco bacteriano 16S rRNA (*Treponema denticola*) através de análise pelo teste PCR (reação em cadeia polimerase). A seqüência de rRNA foi encontrada em 23,1% (n=6) das 26 amostras estudadas de lesões ateroscleróticas, porém o mesmo não ocorreu em qualquer uma das amostras de espécimes de aortas não doentes. Nas amostras que apresentaram locos bacterianos foram observados partículas de agregados antigênicos reagindo com antígenos para *T. denticola*; o mesmo não ocorreu nas amostras ateroscleróticas onde não havia a presença de RNA bacteriano. Dos pacientes com lesões ateroscleróticas positivas para RNA bacteriano, cinco das seis amostras vinham de pacientes com periodontite.

Utilizando o teste PCR (reação em cadeia polimerase) Ishihara *et al.* (2004) procurou detectar o 16S rRNA de *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacterioides forsythus*, *Treponema denticola* e *Campylobacter rectus* em placas ateroscleróticas de humanos indicados para cirurgia cardíaca reparadora das mesmas; tendo como guia a presença dos periodontopatógenos supracitados nas bolsas periodontais dos pacientes. Foram utilizadas amostras de 51 pacientes onde, o primeiro grupo era composto de 34 pessoas (30 homens e 04 mulheres) com idade média de 64.3 anos e apresentando quatro ou mais lesões periodontais (profundidade de sondagem de 04 mm ou mais) e o segundo grupo com 17 pessoas (13 homens e 04 mulheres) com idade média de 63.5 anos e apresentando menos de quatro lesões periodontais. As amostras foram obtidas e analisadas de forma duplamente cega. Após a análise das amostras foram encontradas para o primeiro grupo e segundo grupos a presença de RNA bacteriano tanto nas placas ateroscleróticas como na placa subgingival; diferenciando-se apenas a quantidade e o tipo de periodontopatógeno para cada situação. Após análise estatística foram encontradas correlações entre a colonização subgingival bacteriana e sua presença nas placas de ateroma para os microorganismos *P. gingivalis* e *C. rectus* ($P < 0.01$). Este trabalho suporta a hipótese de que as bactérias provenientes do periodonto podem adentrar a corrente sanguínea e agir direta ou indiretamente na progressão do processo de formação ateromatosa cardíaca.

No estudo realizado por Deshpande *et al.* (1998) células cardíacas endoteliais fetais bovinas (FBHEC), células endoteliais da aorta bovina (BAEC) e células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) foram colocadas em situação de contaminação com bactérias *P. gingivalis* e com um controle negativo; a fim de identificar a invasão das células acima citadas pelas bactérias. Os achados deste estudo mostram que a *P.g.* é capaz de invadir as BAEC e que esta invasão aumenta de acordo com a quantidade até certo limite. Ainda os resultados mostram que a invasão celular necessita das fímbrias bacterianas, em sua maioria, para invadir as células (BAEC). Foi também encontrado que a *P.g.* é capaz de replicar-se no interior das BAEC. Como conclusão a *P.g.* é capaz de invadir as células endoteliais contando com suas fímbrias que representa uma outra estratégia desta bactéria para desviar a resposta imune do hospedeiro.

Dorn *et al.* (1999) estudaram a possível invasão de bactérias patogênicas periodontais em células endoteliais das artérias cardíacas e células musculares lisas cardíacas. As culturas para os dois tipos celulares foram contaminadas com cepas diferentes de *Eikenella corrodens*, *P. gingivalis* e *P. intermedia*. Algumas cepas de *P.g.* e *P.i.* tiveram capacidade de invadir os dois tipos celulares, enquanto que algumas cepas das mesmas não obtiveram o mesmo resultado. As cepas de *E.c.* não foram capazes de invadir os tecidos estudados nas condições propostas no estudo, mesmo quando aumentado o número de bactérias para realizar a infecção. Isto pode ser possível devido à fagocitose imposta por algumas células contra a *E. corrodens*. Alguns inibidores celulares colocados junto aos tipos celulares e as bactérias inibiram a invasão bacteriana. Neste estudo fica comprovada a capacidade de certas cepas de alguns microorganismos serem capazes de invadir células da vasculatura e do músculo cardíaco.

A bactéria *P. gingivalis* tem a capacidade de interagir com as células endoteliais coronarianas de humanos, onde a mesma tem a capacidade de interagir com o processo autossômico celular atrasando-o. Desta forma a bactéria persiste na célula endotelial, e então estabelece uma infecção crônica que pode exacerbar a resposta imune na rede vascular. Assim este estudo começa a trazer respostas em nível molecular para a associação entre periodontite e doença coronariana (Dorn *et al.*, 2001).

Lee *et al.* (2006) avaliaram a hipertrofia de células cardiomioblásticas através da indução por *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia*. A análise da hipertrofia se deu através da atividade das metaloproteinases da matriz (MMP-9 e MMP-2). As culturas celulares foram divididas em dois grupos onde, o no primeiro grupo foram utilizados diversos tipos de sinalizadores do caminho da indução das metaloproteinases e no segundo grupo foi utilizado soro livre de mediadores. Ambos os grupos receberam culturas bacterianas das espécies já citadas. Os achados deste estudo mostram que a *P. gingivalis* gradualmente aumenta a hipertrofia celular, bem como, a atividade de MMP-9 de maneira dose dependente e exposição dependente; também a mesma utiliza vários caminhos para indução da hipertrofia cardiomioblástica. Apenas alguns microorganismos patogênicos possuem fatores virulentos que induzem a esta hipertrofia celular.

A expressão dos genes de células endoteliais da aorta humana, para mediadores e moléculas inflamatórias, foi analisada no estudo de Chou *et al.* (2005). Neste estudo, as células cardíacas, foram contaminadas com cepas de *Porphyromonas gingivalis* invasivas (cepas 381) e cepas não invasivas (DPG3); também foi utilizado um grupo controle não contaminado. Foi observada a sobre regulação de 68 genes após a infecção celular pela cepa *P.g.* 381. Foram codificados genes para as citocinas Gro2 e Gro3, moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e ELAM-1 (E-selectina), interleucina-8 (IL-8), moléculas pro inflamatórias IL-6 e ciclooxigenase-2; estes foram os genes mais solicitados quando comparado ao grupo controle. Somente 04 genes foram sobre regulados nas amostras de *P.g.* não invasivas. A expressão de genes para VCAM-1, E-selectina e IL-6 também foram encontrados no grupo infectado por cepas invasivas. Os achados deste trabalho indicam que a aderência fimbria dependente e a invasão por *P.g.* invasivas em células endoteliais induzem a expressão de genes envolvidos no processo inflamatório e aterogênico celular. O mesmo não ocorre em células colocadas em contato com cepas não invasivas e com o grupo controle não infectado. Desta forma, estudos como este, começam a elucidar o mecanismo de infecção e aceleração do processo aterosclerótico e abrem um novo potencial terapêutico no tratamento da aterosclerose.

No estudo proposto por Nassar *et al.* (2002) foram examinadas as conseqüências da infecção de *P. gingivalis* em células endoteliais de veias

umbilicais humanas (HUVEC) na expressão da citocina interleucina-8 e da proteína 1-monócito quimiotática (MCP-1). Após a infecção das células endoteliais por diversas cepas de *P. gingivalis*, foi observado que a expressão dos mediadores inflamatórios supracitados não dependia da aderência bacteriana; visto que as células cultivadas junto à cepa não aderente de *P. gingivalis* (*fimA* DPG3 mutante) também responderam com a produção dos mediadores inflamatórios. Este estudo demonstrou que a bactéria *P. gingivalis* pode temporariamente modular a resposta citoquímica em células endoteliais.

Meyer *et al.* (1998) estudaram a agregação plaquetária em coelhos, induzida pela bactéria *Streptococcus sanguis*. Todos os coelhos passaram pela obtenção de variáveis hemodinâmicas e cardiovasculares no “baseline” e após foram infundidos com bactérias viáveis; aos 10 minutos alguns animais foram infundidos com plaquetas. Foram realizados testes *in vitro* onde as cepas 133-79 induziram a agregação plaquetária em média de 2 minutos (variando de 1,8 a 2,5 minutos; n = 6 coelhos); porém as cepas L-50 falharam em induzir agregação plaquetária. A infusão venosa bacteriana ocasionou alterações hemodinâmicas nos coelhos, bem como, cardiopulmonares. A agregação plaquetária ocorreu *in vivo* como previsto *in vitro*, de forma dose dependente. A conclusão deste estudo observa que pequenas doses bacterianas levam a agregação plaquetária *in vivo* em coelhos e que o mesmo pode ocorrer em humanos, na forma de alterações hemodinâmicas e cardiopulmonares. Desta forma a agregação bacteriana surge como um novo paradigma em disfunções cardíacas causadas por bactérias comensais não patogênicas da cavidade oral.

Segundo a revisão de literatura sobre marcadores inflamatórios proposta por Loss (2005) as plaquetas são pouco estudadas quando relacionadas à periodontite, porém estas estruturas participam da resposta imune inata contra microorganismos. Assim, bactérias podem ativar trombócitos e levar a produção de citocinas e peptídeos antimicrobianos. A ativação destas plaquetas também leva a micro agregação que subsequentemente pode levar à micro tromboembolismos. Também a bactéria *P. gingivalis* pode estimular a agregação plaquetária. É sabido que processos inflamatórios e infecciosos aumentam o número de plaquetas ativadas; portanto pode-se presumir que em pacientes com periodontite deve haver um leve aumento no número de plaquetas circulantes, porém um número limitado de estudos avaliaram este aspecto.

Schenkein *et al.* (2001) mostraram que a reação de anticorpo para fosforocolina, que está presente na parede celular de periodontopatógenos pode influenciar a resposta inflamatória associada à aterosclerose.

2.3 Doença coronariana x Periodontite

Sternby *et al.* (1999) escreveu um sumário de artigos multinacionais de 10 anos sobre determinantes patobiológicos da aterosclerose em jovens coordenado pela OMS (Organização Mundial da Saúde – estudo PBDAY) entre os anos de 1986 e 1996. Este estudo incluiu pessoas de ambos os sexos, com idades variando entre 5 e 34 anos e que sofreram acidentes fatais. Este estudo cobriu 11 centros em 11 países, incluindo países desenvolvidos e em desenvolvimento de 5 regiões com diferenças econômicas, socioculturais e nutricionais. Foram obtidas informações epidemiológicas, individuais e coleta, preparação e análise dos espécimes. Os espécimes eram: aorta, artérias coronarianas e seus ramos, sangue “*posmortem*”, tecido do fígado e tecido do miocárdio. A análise das características clínicas e epidemiológicas dos casos de aterosclerose indica que as taxas das mesmas foram maiores em pessoas com pressão alta, diabetes mellitus, hábito de fumar e consumo moderado a elevado de álcool; além de idade entre 25 e 34 anos, homens e na região da Europa e Américas. A análise morfométrica mostrou que as lesões ateroscleróticas estão presentes em participantes de todas as regiões, porém o índice de mortes por doenças cardiovasculares, doença coronariana e doenças cerebrovasculares foi maior nos países com maior índice de fatores de risco já conhecidos. As conclusões deste estudo mostram que lesões ateroscleróticas têm seu início cedo na vida, são progressivas e as mesmas também não dependem da origem geográfica, sexo e etnia, dentre outras conclusões.

Segundo a revisão de literatura proposta por Fong (2000) as doenças cardiovasculares são as maiores causas de mortes em países desenvolvidos. As causas são multifatoriais e uma porcentagem substancial de pacientes com doença coronariana não apresentam nenhum dos fatores de risco tradicionais. Doenças infecciosas podem ter um importante papel neste caso ou podem intensificar outros fatores de risco. A associação de diversos agentes infecciosos esta ainda para serem provadas, porém novos dados surgem mensalmente na literatura científica. O

potencial de um novo manejo terapêutico para doenças cardiocerebrovasculares seria de grande valia caso infecções provem causar ou acelerar a aterosclerose.

O artigo escrito por Southerland *et al.* (2006) relata que a infecção periodontal pode resultar em bacteremias transitórias. O desafio sistêmico contra bactérias e suas toxinas representam uma importante relação entre a periodontite, à resposta inflamatória monocítica e a desregulação metabólica em certas doenças. Citocinas comuns à patologia da doença periodontal, como o fator de necrose tumoral- α e IL-6, tem se mostrado apresentar importantes efeitos sobre o metabolismo lipídico e da glicose; especialmente após um desafio infeccioso ou trauma. Pensa-se que a infecção periodontal tem papel importante na progressão das doenças cardiovasculares. Periodontopatógenos foram encontrados em placas ateroscleróticas. Há componentes da periodontite e da doença coronariana iguais em termos de fisiopatologia. Por exemplo, são ambas multifatoriais, associadas a agentes infecciosos e apresentam componentes de característica inflamatória. As similaridades na apresentação das doenças e a evidência suportada por estudos epidemiológicos sugerem a possível interação adversa entre doença coronariana e doença periodontal.

Nakib *et al.* (2004) realizaram exames dentais em 6.931 participantes do estudo ARIC (estudo para o risco de aterosclerose nas comunidades) entre os anos de 1996 e 1998. A extensão da periodontite foi mensurada pela porcentagem de sítios com nível de inserção (NIC) ≥ 3 mm. Entre 1999 e 2000, a calcificação das artérias coronarianas (CAC) foi mensurada através de tomografia em 269 pacientes que sofreram exames dentais e pacientes edêntulos das regiões de Minnesota e da Carolina do Norte; participantes do estudo ARIC e que eram livres de doença coronariana crônica. Para determinar a severidade da CAC foi utilizada a classificação de Agatston. Quando comparados pacientes sem periodontite ou com periodontite leve ($< 10\%$ dos sítios com NIC ≥ 3 mm), os pacientes com periodontite moderada ou severa ($\geq 10\%$ dos sítios com NIC ≥ 3 mm) eram mais propensos a apresentar CAC ≥ 100 , porém esta diferença não é estatisticamente significativa. Esta associação foi parcialmente, mas não completamente, atenuada quando a mesma foi ajustada para os fatores demográficos e para os fatores de risco tradicionais para doença coronariana. Estes resultados sugerem que a periodontite não é fortemente associada à CAC.

Holmlund *et al.* (2006) realizaram um estudo transversal para determinar a relação entre doença periodontal, infarto do miocárdio (IM) e hipertensão. Foram selecionados 3.352 indivíduos, que realizaram tratamento periodontal entre 1976 e 2000, e 902 indivíduos da região que fizeram tratamento odontológico entre 1979 e 1999. Todos os pacientes e indivíduos da região foram submetidos a uma avaliação periodontal e a um questionário sobre história médica, medicamentosa e fumo. A hipertensão foi classificada a partir do tratamento medicamentoso para a mesma. O IM foi definido como tratamento hospitalar para infarto do miocárdio, não incluindo outras manifestações da doença coronariana. Fumantes foram definidos a partir do hábito cotidiano. A doença periodontal foi determinada através da análise do índice de placa, sangramento a sondagem, envolvimento de furca, mobilidade dental e profundidade de sondagem (avaliação de seis sítios por dente, onde foram registradas as quatro maiores profundidades de sondagem). Sítios com profundidade de sondagem maior que 5 mm foram considerados com doença. Radiografias periapicais e "bite-wing" foram realizadas em todas as pessoas. Um índice de severidade periodontal foi calculado combinando os índices clínicos com os radiográficos. A severidade da doença periodontal foi significativamente relacionada à hipertensão, mesmo quando ajustada para idade, gênero, número de dentes e fumo na amostra total de pessoas. Quanto ao IM foi encontrada apenas correlação em indivíduos com idades entre 40 e 60 anos. O número de sítios periodontais com doença foi correlacionado, após os devidos ajustes, com a hipertensão; e o número de dentes esteve apenas ligado ao IM após os devidos ajustes.

Pacientes não fumantes, não diabéticos, com mais de 40 anos de idade, sem história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses e que passaram por cateterismo cardíaco nos últimos 12 meses foram envolvidos no estudo proposto por Malthaner *et al.* (2002). Dos cem pacientes estudados a maioria era de homens idosos. A doença coronariana (DC) foi classificada como presente se mais de 50% de estenose estivesse presente em pelo menos uma artéria epicárdica maior, e como ausente caso a estenose fosse menor que 50%. A severidade da doença periodontal foi determinada através do índice de sangramento a sondagem, profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, recessão gengival, número de dentes perdidos e perda óssea analisada radiograficamente. Apesar dos pacientes nunca terem sido ou não fumarem a pelo menos cinco anos, o número de ex-

fumantes e de fumantes severos foi maior em pacientes com DC. Após análise estatística e ajuste para fatores de confusão não foram encontradas relações entre a doença periodontal e a doença coronariana.

No estudo retrospectivo realizado por Emingil *et al.* (2000) foi analisada a associação entre doença periodontal e doença coronariana (DC) em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença coronariana crônica (DCC). Um total de 120 pacientes, 60 com IAM e 60 com DCC, foram incluídos neste estudo. O grupo com DCC não apresentava eventos recentes de IAM. Dados referentes à hipertensão, diabetes e fumo (fumantes ativos e ex-fumantes) foram obtidos. Foram avaliados, na análise das condições dentais, o número de dentes perdidos, presença de restaurações, profundidade de sondagem, índice de placa e sangramento a sondagem. Também foram obtidas amostras sanguíneas para obtenção dos índices de colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, enzimas do soro e nível de glicose sanguínea. Os resultados encontraram uma associação significativa entre IAM e sangramento a sondagem, número de sítios com PS \geq 4, número de restaurações, fumo e triglicerídeos. Os resultados deste estudo indicam que a doença periodontal pode estar associada ao infarto agudo do miocárdio.

Buhlin *et al.* (2005) avaliaram a saúde oral em mulheres com doença coronariana (DC) em um desenho de estudo de caso controle. Um total de 143 mulheres com DC foram comparadas com 50 mulheres sem DC. Todas as pacientes passaram por exame bucal e radiografia panorâmica. Foram cruzadas as informações clínicas e radiográficas para determinar as condições periodontais das pacientes. Os resultados foram ajustados para idade, fumo, índice de massa corporal, diabetes, nível educacional e local de nascimento. Como resultado o estudo indica que mulheres com DC apresentam uma saúde oral pior quando comparadas com mulheres sem DC.

Cueto *et al.* (2005) estudaram a periodontite como fator de risco para infarto agudo do miocárdio (IAM) na população espanhola. Foi conduzido um estudo na forma de caso controle em 149 pacientes, com idades entre 40 e 75 anos. Destes, 72 pessoas foram incluídas no estudo após apresentarem IAM e mais 77 pessoas foram designadas para o grupo controle. O exame periodontal de todos os pacientes seguiu o modelo proposto por Ramfjord e com medidas obtidas em seis sítios por dente. O grau de periodontite foi definido como a porcentagem de perda de inserção maior que três milímetros (isento de doença = 0%, leve = 0-32 %,

moderada = 33-66% e severa = 67-100%). Para análise estatística, a periodontite foi separada em isenta e leve (n = 81) em um grupo e moderada a severa (n = 68) em outro. Tanto o grupo teste como o grupo controle passaram por ajustes para fatores de confusão, como os riscos para IAM e periodontite, além de algumas doenças relevantes que pudessem interferir nos resultados. O número de dentes e sítios avaliados não representou diferença estatística entre o grupo teste e o controle. O grupo teste apresentou piores resultados, estatisticamente significativos, em todas as variáveis periodontais quando comparado ao grupo controle. Após análise estatística e ajustes para os fatores de risco para doenças cardiovasculares foi apontada à associação entre periodontite e infarto agudo do miocárdio.

López *et al.* (2002) estudaram a associação entre a doença periodontal (DP) e a doença coronariana (DC) na população chilena com 30 a 50 anos de idade. Foram designados para este estudo 35 pessoas com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável (AI) e angina pectoris (AP); confirmados por eletrocardiograma. Para o grupo controle foram selecionados 51 pacientes com eletrocardiogramas normais. Foram obtidas informações médicas dos pacientes através de seu histórico médico. As informações relativas ao status socioeconômico, fumo, diabetes e uso de antidepressivos foram obtidas através de um questionário. Para determinação das condições periodontais foram determinados a profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NIC) em todos os dentes presentes, excluindo os terceiro molares. Os resultados que a DC está em sua maioria presente em homens, fumantes e diabéticos. Não houve diferenças na condição socioeconômica entre os grupos. Os indivíduos com DC apresentaram NIC positivamente associado à DC após análise estatística; porém o mesmo não ocorreu com os outros parâmetros analisados. Este estudo sugere a associação entre DC e DP. Ainda, segundo os autores, se a associação entre estas doenças for causal fica enfatizada a necessidade de maior controle sobre as doenças periodontais; e caso esta associação for não causal ainda fica a necessidade de controle do ponto de vista da saúde pública, pois as mesmas ocorrem em populações semelhantes.

A relação entre doença periodontal e doença coronariana foi estudada por Geismar *et al.* (2006) em um estudo tipo caso controle da população dinamarquesa. Foram incluídos no estudo 250 indivíduos, onde 110 pessoas apresentavam doença coronariana (DC) e 140 não apresentavam DC. Informações sobre diabetes, fumo, consumo de álcool, atividade física, acesso escolar, moradia, peso e tamanho

corporal, triglicerídeos e colesterol foram obtidas. Para determinar as condições periodontais foram obtidas as profundidades de sondagem excluindo os terceiro molares (PS), nível clínico de inserção (NIC), sangramento a sondagem (SS) e nível da crista alveolar (NCA) através de radiografias "bite-wing" e periapicais. O grupo com DC apresentou valores menores para OS, SS, NIC e NCA. Para os participantes deste estudo com menos de 60 anos, somente os fatores de risco como fumo e diabetes fizeram parte da análise estatística. Para o grupo com NCA maior que 4 mm houve uma associação significativa entre DC em pacientes com menos de 60 anos. Para os participantes com idade maior ou igual a 60 anos não houve associação estatisticamente significativa entre DC e periodontite.

No estudo realizado por Geerts *et al.* (2004) foi testada a associação entre a presença e severidade da doença periodontal (DP) e doença coronariana (DC). Um total de 108 pacientes com DC (idades de $59,2 \pm 11$ anos) e 62 indivíduos saudáveis para o grupo controle (idades de $57,7 \pm 9$ anos) foram incluídos no estudo. Para avaliar a saúde periodontal nos grupos foram avaliadas a profundidade de sondagem, índice de sangramento da bolsa periodontal, índice de placa, envolvimento de furca e mobilidade dental. Os pacientes também foram classificados com um novo índice de severidade periodontal, índice periodontal para risco infeccioso (PIRI), com o objetivo de quantificar o risco de liberação de mediadores pró-inflamatórios de sítios periodontais. A periodontite foi significativamente mais freqüente em pacientes com DC que no grupo controle (91% em pacientes com DC e 66% em pacientes saudáveis). O número de bolsas periodontais foi maior nos grupo com DC do que no grupo controle ($P < 0,0001$; onde o grupo com DC apresentou $18 \pm 17,1$ sítios e o grupo saudável $7,6 \pm 12,7$ sítios). O número de perdas dentais também foi maior no grupo com DC do que no grupo controle ($14 \pm 7,1$ contra $9 \pm 5,2$ respectivamente; $P < 0,0001$). A proporção de dentes com mobilidade, sítios com sangramento, bolsas periodontais e envolvimento de furca foram significativamente maiores em pacientes com DC do que nos do grupo controle. Um modelo logístico, ajustado para os fatores de risco cardiovasculares conhecidos, mostra uma forte associação entre DC e periodontite. Há também uma significativa associação dose dependente entre o risco periodontal infeccioso e a presença de DC (OR = 1,3 por unidade de PIRI). Neste estudo a periodontite revelou-se um fator de risco significativo para DC após os ajustes para os fatores de

confusão; com o nível da associação aumentando de acordo com o aumento das lesões periodontais.

No estudo tipo caso controle proposto por Briggs *et al.* (2006) foi investigada a associação entre periodontite crônica e doença coronariana (DC) na população de homens de meia idade da Irlanda do norte. O grupo teste apresentava homens com mais de 40 anos e com DC comprovada através de angiografia. O grupo controle apresentava homens com a mesma idade, sem evidência de DC e randomicamente selecionados da mesma localidade dos do grupo teste. Cada paciente passou por um exame periodontal completo e a um detalhado questionário sociodemográfico. A proteína C-reativa (PCR) foi mensurada no soro por imunoturbimetria. Foram selecionados para o grupo teste 92 homens (média de idades de 56,7 anos) e para o grupo controle 79 homens com idade média de 58,2 anos. O grupo teste tem uma média de 3 dentes a menos que o grupo controle ($P < 0,0001$). Uma maior proporção de sítios periodontais, no grupo teste do que no grupo controle, tinham placa ($P = 0,004$), sangramento a sondagem ($P = 0,013$) e profundidade de sondagem ≥ 4 mm ($P = 0,006$) ou ≥ 6 mm ($P = 0,03$). Os pacientes com bolsas periodontais ≥ 4 mm em mais de 20% dos sítios interproximais e aqueles com bolsas profundas (≥ 6 mm) foram classificados como pobre status periodontal. Um total de 35 pacientes do grupo teste (38%), comparados a apenas 13 do grupo controle (16%), apresentaram pobre status periodontal ($P = 0,0017$). Homens com pobre condição periodontal apresentam níveis maiores de PCR (média de 2,19 mg/l) do que aqueles com boa condição periodontal (média de 1,42 mg/l), $P = 0,007$. Após os ajustes para fumo, nível educacional, consumo de álcool, desemprego, habilidade para manter o peso corporal, exercícios regulares, habilidade para relaxamento diário, ter um passatempo, placa e níveis de PCR, a análise estatística mostrou que um pobre estado periodontal foi significativamente associado a DC ($P = 0,046$). Esta associação independe de diabetes e todos os outros fatores de risco cardiovascular estudados.

Adriankaja *et al.* (2006) procurou determinar se a associação entre doença periodontal e infarto do miocárdio (IM) depende das mensurações ou dos critérios para definir doença periodontal. Um estudo tipo caso controle, para avaliar a associação entre doença periodontal (DP) e o risco para IM, foi conduzido entre 1997 e 2001 em Nova York com 537 testes e 800 controles, com idades entre 35 e 69 anos. Os pacientes do grupo teste sobreviveram a um incidente de IM. Os

pacientes do grupo controle foram randomicamente selecionados de residências dos mesmos locais onde os pacientes do grupo teste moravam. A doença periodontal foi determinada a partir do nível clínico de inserção interproximal (NIC), profundidade de sondagem (OS), altura da crista alveolar (ACA) e número de dentes perdidos. A partir destes resultados quatro tipos de definições para doença periodontal foram criados. Utilizando as definições para doença periodontal criadas para este estudo, os odds ratios da associação com IM foram de 1,46 (1,26 a 1,69), 2,19 (1,66 a 2,89), 1,30 (1,14 a 1,49) e 1,04 (1,02 a 1,07) para NIC, OS, ACA e número de dentes perdidos respectivamente. Não levando em consideração as definições de doença periodontal, a associação entre doença periodontal e IM foi estatisticamente significativa. A associação observada entre doença periodontal e IM foi consistente através das diferentes mensurações e/ou definições de doença periodontal utilizadas. A magnitude da variedade de associações depende dos critérios de mensurações utilizadas para definir doença periodontal.

Elter *et al.* (2004) propuseram um estudo transversal para avaliar a relação entre perda dental e periodontite na prevalência de DC na Comunidade de Risco Aterosclerótico (ARIC). Foram usadas a perda dental e os sinais clínicos de doença periodontal numa amostra da população de 8.363 homens e mulheres com idades entre 52 e 75 anos de quatro populações norte americanas. Cada participante foi submetido a um exame periodontal completo, avaliações do número de dentes perdidos, prevalência de DC, testes laboratoriais e questionários. A elevada perda de inserção foi definida como $\geq 10\%$ dos sítios com perda de inserção maior que 3 mm e a elevada perda de dentes foi definida como menos de 17 dentes restantes na boca. Indivíduos com ambos os problema, elevada perda de inserção e elevada perda dental, e indivíduos edêntulos tem um odds ratio elevado para prevalência de DC comparados aos indivíduos com pouca perda de inserção e pouca perda dental após ajustes para vários fatores de risco tradicionais para DC. Os resultados sugerem que a perda dental e a doença periodontal estão associadas com a prevalência de doença periodontal, porém apenas quando os dois estão presentes. As fracas relações entre doença periodontal e a DC que foram encontradas entre homens mais velhos podem ser decorrentes do número de dentes nesta população que se dá em menor número. Estudos longitudinais futuros devem apresentar um desenho que analise a causa das perdas dentais.

Hyman *et al.* (2002) procurou entender melhor o papel do cigarro com relação à doença periodontal e o histórico de ataques cardíacos, já que o cigarro é um conhecido fator de risco para ambas as doenças. Este estudo foi constituído de 5.285 participantes do NHANES (Terceiro Exame Nacional de Saúde e Nutrição) entre 1988 e 1994 com 40 anos ou mais de idade. A análise estatística empregou um modelo logístico de regressão e contabilizado no desenho complexo de amostras do NHANES. Após os ajustes para fatores de confusão, foram encontradas apenas associações significativas entre perda periodontal de inserção e história de ataque cardíaco para fumantes, com odds ratio de 2,64 (1,48 a 4,71), 3,84 (1,22 a 12,10) e 5,87 (1,91 a 18,00) para as pessoas com 2,0 a 2,99, 3,0 a 3,99 e 4 mm ou mais de perda de inserção periodontal, respectivamente. Quando a análise foi estratificada por cigarro e narguile na idade do ataque cardíaco, as associações estatisticamente significativas foram limitadas a fumantes que tiveram um ataque cardíaco entre os 25 e os 50 anos, com odds ratio associado ao aumento da perda periodontal de inserção para este grupo de 3,29 (1,35 a 8,04), 7,32 (1,60 a 33,51) e 8,04 (1,91 a 18,00) respectivamente. Estes resultados sugerem que fumar cigarros é um cofator necessário na relação entre doença periodontal e doença coronariana; e o aumento no risco aparenta ser dependente da idade. Contudo, o papel do cigarro na etiologia da doença periodontal e da doença coronariana dificulta a determinação de quanto da observada associação resulta da doença periodontal.

Segundo a revisão sistemática proposta por Hujoel *et al.* (2002) fumantes e ex-fumantes com periodontite tem o risco para doença coronariana DC aumentado em 26% (HR de 1,26; com intervalo de confiança de 95% entre 1,02 e 1,56). Quanto aos não fumantes, ex-fumantes e fumantes o hazard ratio da associação entre periodontite e a DC foi de 1,13 (intervalo de confiança de 95% entre 0,95 e 1,34). Finalmente, quando a análise foi limitada aos não fumantes, o odds ratios para associação entre DC e periodontite foi insignificante e indistinguível do grupo sem aumento de risco (HR de 1,04 com intervalo de confiança de 95% entre 0,82 e 1,32). Os fatos observados destes quatro problemas sistêmicos são consistentes com a hipótese de que ajustes imperfeitos para historia relacionada ao fumo induzem resultados errôneos quanto à associação entre periodontite e doenças relacionadas ao fumo. Quanto aos não fumantes a periodontite não foi ou foi fracamente associada com doenças sistêmicas. Nenhuma das associações entre doenças sistêmicas e periodontite foi estatisticamente significativa em não fumantes. Quando

fumantes e não fumantes são incluídos na análise, a magnitude da associação aumenta em três ou quatro doenças, e em uma das quatro associações entre periodontite e doenças sistêmicas já reportadas, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) torna-se significativa. Finalmente, quando a análise fica limitada aos fumantes, a magnitude da associação aumenta para todas as quatro doenças e para três das quatro doenças a sua associação com a periodontite se torna estatisticamente significativa (DPOC, câncer de pulmão e doença coronariana). A relação direta entre a força da associação entre periodontite e doenças sistêmicas e o nível de ajustes para o fumo, indica que fumar causa fortes alterações na associação entre doenças sistêmicas e periodontite. Fica recomendado aos estudos sobre associações entre periodontite e doenças sistêmicas que utilizem apenas pessoas que nunca fumaram.

Segundo Beck e Offenbacher (2005) foram publicados 42 estudos, até o ano de 2005, descrevendo a associação entre condições orais e doenças cardiovasculares. Com a ausência de estudos clínicos prospectivos controlados e randomizados, os 16 estudos longitudinais representam o melhor nível de evidência já apresentado. Porém apenas duas bases de dados fornecem informações para oito destes estudos. Existe também uma extensiva variabilidade de definições sobre a exposição oral que incluem o fluxo salivar, doença periodontal reportada, número de dentes, microorganismos orais, anticorpos para microorganismos orais, Índice Dental Total, Índice Comunitário Periodontal para Necessidade de Tratamento, índice de placa, profundidade de sondagem, nível de perda de inserção e nível ósseo. Esta variabilidade também existe para as doenças cardiovasculares que incluem aferições para aterosclerose e seus eventos, como hospitalizações para doença coronariana, doença coronariana crônica, doença coronariana fatal, acidente vascular cerebral (AVC) total, AVC isquêmico e procedimentos de revascularização. Uma das críticas a estas pesquisas é de que a exposição não foi medida a partir de aferições da infecção. Para resolver este problema os autores apresentaram novos dados mostrando que os parâmetros de elevados e baixos níveis de oito patógenos periodontais e níveis de anticorpos contra estes organismos foram relacionados à doença periodontal clínica; bem como a outras características individuais, como idade, raça, gênero, diabetes, aterosclerose e doença coronariana. Foi concluído que a evidência supracitada suporta, mas não prova, a associação causal entre infecção periodontal e a doença cardiovascular aterosclerótica ou suas seqüelas.

Um número legítimo de preocupações surgiu sobre a natureza da relação e da definição apropriada para doença periodontal, quando é através dela a exposição às doenças sistêmicas. Os principais componentes analisados ilustram a complexidade das interações entre fatores de risco e exposições. Esta análise comprova uma pista inicial que descreve e sugere a presença de síndromes específicas.

De acordo com Stölberger e Finsterer (2002), em sua revisão de literatura sobre fatores imunes e infecciosos em aterosclerose coronariana e cerebrovascular, a aterosclerose é uma doença multifatorial. Fatores de risco tradicionais estão associados à aterosclerose em um número significativo de pacientes. De acordo com o conhecimento dos autores, existe uma fraca associação entre infecções e a precipitação ou manifestação aguda de aterosclerose. Os resultados dos estudos são bastante contraditórios, principalmente por causas metodológicas. Adicionalmente, muitos estudos incluíram apenas pacientes do sexo masculino, assim, deixando aberta a questão de até que ponto os resultados são aplicáveis a ambos os gêneros. Futuras largas investigações prospectivas precisam ser conduzidas para estudar a associação de infecções com a patogênese da aterosclerose. Se os patógenos infecciosos associados à aterosclerose forem claramente demonstrados, largos estudos podem ser desenhados para acessar a eficiência de antibióticos em um grupo selecionado de pacientes em que a infecção é a maior causa aparente. Futuramente, a ação antiinflamatória de outras drogas, como as estatinas, e seus benefícios primários e secundários na profilaxia da aterosclerose precisam ser avaliados. Neste meio tempo, deve-se concentrar nos fatores de risco tradicionais; encorajando pacientes a parar de fumar, tratar da hipertensão, glicose sanguínea e nível de lipídios.

Li *et al.* (2000) realizaram uma revisão de literatura, onde, analisaram a possibilidade de doenças sistêmicas serem causadas por infecções orais. Estudos epidemiológicos (transversais e longitudinais) podem identificar relações, mas não causas. Se alguns tipos de doença periodontal meramente constituem um componente oral de uma desordem sistêmica ou apresentam fatores etiológicos em comum com as mesmas, doenças sistêmicas e periodontal devem ocorrer frequentemente juntas; não havendo relação de causa e efeito.

Segundo Mattila *et al.* (2005), em sua revisão de literatura, a periodontite pode não estar confinada apenas a um processo de doença localizado. A mesma tem efeitos periféricos que incluem mudanças próaterogênicas em lipídeos e nas

respostas inflamatórias e imunes sistêmicas. A interação entre lipoproteínas alteradas e a inflamação é reconhecida como peça chave na patogênese da aterosclerose. A periodontite pode suportar um significativo risco para doenças cardiovasculares (DCV), pois é um processo de doença de longo termo, com uma relativa prevalência elevada na população ocidental e nem sempre pode responder aos tratamentos. Observações de que o risco é mais elevado em indivíduos com periodontite e concentrações elevadas de proteína C-reativa; bem como os níveis de anticorpos para patógenos periodontais podem sugerir que a periodontite aumenta o risco de DCV mais em indivíduos que reagem as estas infecções como respostas imunes e inflamatórias sistêmicas. Isto pode ser devido a razões genéticas e podem também podem ser aplicados a outras infecções crônicas e de baixo grau como aquelas causadas por vírus do herpes e *C. pneumoniae*.

Madianos *et al.* (2002) realizaram uma revisão sistemática para determinar se a doença periodontal está ou não associada com um aumento no risco para doença coronariana (DC) e parto prematuro (PP). Uma busca na literatura foi realizada a fim de identificar estudos transversais, caso controle e epidemiológicos, bem como testes clínicos indicando diferentes aspectos da doença periodontal (clínico, microbiológico e imunológico) e resultados clínicos de DC ou PP. A associação periodontite e DC foi avaliada em oito estudos epidemiológicos, quatro estudos tipo caso controle e quatro estudos transversais. Uma meta-análise não foi realizada devido a uma extensiva heterogeneidade dos estudos, particularmente no que diz respeito às mensurações periodontais, os quais variam na avaliação da profundidade de sondagem de "toda a boca" até questionários. Uma porcentagem de 50% dos estudos epidemiológicos (4 de 8), 75% dos estudos de caso controle (3 de 4), e 50% dos estudos transversais (2 de 4) reportaram uma associação significativa entre as mensurações clínicas da periodontite e da DC (risco entre 0 e 3.3). Está clara a necessidade de novos estudos observacionais e intervencionais bem definidos para confirmar as associações antes observadas; explorando a validade das associações em diversas populações, estabelecendo quando é natural na natureza e determinar potenciais benefícios da intervenção periodontal em reduzir os riscos para DC e PP.

Khader *et al.* (2004) conduziram uma meta-análise para examinar a relação entre doença periodontal (DP) e doença coronariana (DC) e doenças cerebrovasculares (DCV) em estudos observacionais. Este estudo foi baseado em

sete estudos epidemiológicos e quatro estudos com outros desenhos que incluíam os critérios. Informações sobre o desenho dos estudos, ano de publicação, local do estudo, tamanho da amostra, população estudada, característica dos participantes, mensurações dos fatores de risco, aferições da exposição e dos resultados, correspondências, controle dos fatores de confusão e risco estimado foram abstraídos independentemente por dois investigadores usando um protocolo estandardizado. As pessoas com periodontite tiveram um fator de risco ajustado que foi de 1,15 vezes (95% de intervalo de confiança de 1,06 a 1,25; $P = 0,001$) o risco para pessoas saudáveis. Não houve heterogeneidade nos estudos no risco relativo estimado ($P = 0,472$). Quando comparados com indivíduos saudáveis, aqueles com periodontite tiveram um risco relativo ajustado de 1,13 (95% de intervalo de confiança de 1,01 a 1,27; $P = 0,032$). Os achados deste estudo indicam que a infecção periodontal aumenta o risco de DC e DCV. Porém, esta meta-análise não fornece evidência de uma forte associação entre periodontite e DC ou DCV. Estudos maiores e melhor controlados envolvendo populações socialmente homogêneas e mensurando patógenos periodontais específicos são requeridos para identificar uma associação definitiva entre doença periodontal e o risco de doença coronariana ou cerebrovascular.

De acordo com Dietrich e Garcia (2005), em seu estudo sobre a força das evidências sobre a associação entre periodontite e doenças sistêmicas, as evidências disponíveis de estudos epidemiológicos sugerem que há uma significativa, porém modesta, associação entre periodontite e doença coronariana, ou resultado de outras doenças sistêmicas. Contudo, existe a preocupação de que esta associação pode ser devido à confusão com fumo ou outros fatores desconhecidos. Em contraste, a má classificação da exposição periodontal pode atenuar a força das relações observadas. Os dados atualmente disponíveis de estudos observacionais são insuficientes para estimar com precisão a força desta associação. Estudos controlados randomizados (ECR) são importantes e desejáveis para avaliar o efeito da terapia periodontal em pacientes com periodontite crônica em biomarcadores inflamatórios, outros fatores de risco cardiovasculares e ultimamente o risco de eventos cardiovasculares. Contudo, como os ECR podem não abranger uma resposta definitiva para quando a doença periodontal e relacionada à doença coronariana, acidente vascular cerebral e quaisquer outras respostas sistêmicas. Permanecem as necessidades por bem desenhados, cuidadosamente analisados e

corretamente interpretados estudos observacionais; incluindo estudos de caso controle. em ordem para adequadamente entender a associação entre doença periodontal e doenças sistêmicas em várias populações.

3 DISCUSSÃO

A periodontite e a doença coronariana apresentam diversos fatores de risco em comum e elevada prevalência na população mundial. Um esquema apresentado por Ebersole (2000) demonstra a plausibilidade biológica, a qual nos fornece os possíveis fatores que ligam a periodontite a doença cardiovascular. Este modelo esquemático diz que indivíduos que apresentam periodontite (biofilme patogênico subgengival, características genéticas hiperinflamatórias, etc), induzem um desafio sistêmico via translocação bacteriana e ou a liberação de mediadores inflamatórios que alteram as respostas vasculares. Estes fatores de risco combinados com uma dieta aterogênica e ou características lipídicas determinadas geneticamente podem aumentar a expressão da aterosclerose e dos eventos cardiovasculares. Segundo o mesmo autor, este modelo pode prever que uma terapia de intervenção periodontal pode ter um impacto positivo na frequência ou severidade das doenças cardiovasculares e seus eventos.

Alguns estudos mostram um aumento em vários mediadores inflamatórios em pacientes com doenças cardiovasculares e periodontite (Glurich *et al.*, 2002 e Meurman *et al.*, 2003). O estudo de Persson *et al.* (2005) mostra que pacientes com periodontite e infarto agudo do miocárdio (IAM) apresentam níveis de proteína C reativa (PCR) maiores do que pacientes com IAM e sem periodontite. Da mesma forma autores como, Noack *et al.* (2001) e Salzberg *et al.* (2006) mostraram que pacientes com periodontite apresentam níveis sistêmicos de proteína C reativa maiores do que pacientes saudáveis periodontalmente. Ainda o primeiro autor, enfatiza que os níveis de PCR estão também ligados a microorganismos periodontopatógenos como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter recta* e *Tannerella forsythensis*. Já o segundo, mostra que as concentrações de PCR em pessoas com periodontite agressiva generalizada são maiores do que em pessoas com periodontite agressiva localizada. Outros mediadores químicos e células, entre outros, derivados de processos inflamatórios sofrem aumento na presença da periodontite, bem como, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), fator de Von Willebrand e neutrófilos (Leivadaros *et al.*, 2005; Czerniuk *et al.*, 2004 e Loos *et al.*, 2000). Os efeitos do tratamento periodontal sobre a redução nas concentrações dos marcadores inflamatórios em pacientes com doença coronariana foram citados por Mattila *et al.*

(2002), onde houve uma redução nos níveis de PCR de pelo menos 50% em quatro dos seis pacientes que apresentavam níveis elevados deste marcador no “baseline”, e por Yamazaki *et al.* (2005), onde os níveis de PCR foram reduzidos porém de forma não significativa estatisticamente. Ainda neste último estudo as concentrações de TNF- α e IL-6 não sofreram alterações após o tratamento periodontal.

Não são apenas os mediadores inflamatórios que apresentam uma influencia sobre a formação das placas de ateroma segundo o esquema de plausibilidade biológica exposto do início desta discussão. As bactérias também apresentam um importante papel na via que liga a periodontite a doença coronariana. Esta via se dá através das inúmeras bacteremias transitórias que ocorrem diariamente no ser humano; através de ações como a mastigação, respiração, higienização dental, etc. A invasão de células endoteliais da aorta e células endoteliais fetais da aorta de bois por *P. gingivalis* foi demonstrada *in vitro* por Deshpande *et al.* (1998) e apresentou uma nova forma das bactérias agirem na estratégia de enganar a resposta imunológica. Posteriormente Dorn *et al.* (1999) mostraram que o mesmo ocorria em culturas de células endoteliais de artérias coronarianas humanas. Estes dois estudos também mostraram que são apenas algumas cepas de periodontopatógenos que têm esta capacidade, como as cepas de *P. gingivalis* que apresentam fimbria. Nassar *et al.* (2001) mostrou que a *P. gingivalis* pode modular as respostas citoquímicas de células endoteliais através das fimbrias. Também foi demonstrado que a cepa 381 de *P. gingivalis*, no interior das células endoteliais de aorta coronariana humana, interfere no caminho endocítico dos lisossomos levando-os a autofagossomos e conseqüentemente a autofagia celular; podendo estabelecer uma infecção crônica que pode exacerbar a resposta imune na rede vascular (Dorn *et al.*, 2001). Ainda sobre a ação intracelular da *P.g.* Lee *et al.* (2006) mostraram *in vitro* que a mesma pode induzir a hipertrofia celular e a atividade de MMP-9 por diferentes vias em células cardiomioblásticas. A microflora oral estimula a produção de antígenos estimuladores da resposta anti-fosforoclorina; desta forma podendo influenciar a resposta inflamatória associada à aterosclerose segundo Schenkein *et al.* (2001). Além das ações já apresentadas decorrentes de bactérias periodontais, Chou *et al.* (2005) demonstrou que a *P.g.* com fimbria altera a regulação da expressão de genes inflamatórios em células endoteliais da aorta humana, indicando que a invasão celular pela mesma acelera a resposta inflamatória diretamente na aorta.

O fato de que *in vitro* algumas bactérias terem atividade sobre células cardíacas não demonstrava que estas mesmas ações ocorressem em um humano, pois as bacteremias transitórias se dão em curtos períodos. Por isso Okuda *et al.* (2001) detectaram a presença de RNA bacteriano da bactéria *Treponema denticola* em lesões ateroscleróticas de humanos. Da mesma forma Ishihara *et al.* (2004) mostraram a presença de RNA bacteriano, de *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema forsythensis* e *Campylobacter rectus*, em placas ateromatosas de artérias coronarianas humanas na proporção de 21,6, 23,3, 5,9, 23,5 e 15,7% respectivamente; ainda para as bactérias *P.g.* e *C.r.* sua presença nas placas de ateroma foi correlacionada com sua presença na placa subgengival.

A ação das bactérias não se restringe as células. Meyer *et al.* (1998) afirmam que a bactéria *Streptococcus sanguis* induz a agregação plaquetária *in vitro*. Quando colônias desta bactéria foram introduzidas *in vivo* em coelhos, o mesmo aconteceu, gerando agregados plaquetários que causaram mudanças hemodinâmicas, hipertensão pulmonar aguda e anormalidades cardíacas incluindo isquemia. Este resultado mostra que existe a possibilidade da participação bacteriana na formação de trombos decorrentes do rompimento de placas ateromatosas ocasionando alterações cardíacas isquêmicas agudas.

O potencial das bactérias orais, seus produtos e os produtos derivados do processo inflamatório local em interagirem com outros sistemas do corpo humano já vêm sendo informados pela literatura científica conforme os trabalhos citados acima. Porém o organismo humano é bastante complexo e as reais relações entre periodontite e doença coronariana e seus eventos ainda precisam ser definidos. Slots (1998) estabeleceu critérios para a ligação causal entre doença periodontal e doenças sistêmicas. Tais critérios indicam os caminhos aos quais futuros estudos sobre o assunto corrente devem seguir. Os critérios são os seguintes: a incidência e prevalência de doenças sistêmicas em questão devem ser significativamente maiores em pacientes com doença periodontal do que nos pacientes saudáveis periodontalmente (estudos retrospectivos); o início da doença sistêmica deve seguir o da doença periodontal (estudos prospectivos); a remoção ou redução da periodontite deve diminuir a incidência da doença sistêmica (estudos intervencionistas); os microrganismos da doença sistêmica devem ser da mesma espécie, biótipo, sorotipo e genótipo dos microrganismos orais (pesquisas sobre o

agente etiológico específico); estudos experimentais onde animais com periodontite ou inoculação de microrganismos devem desenvolver mais doenças sistêmicas do que animais periodontalmente saudáveis (estudos com animais); e a postulada associação entre doença periodontal e doenças sistêmicas deve ser biologicamente praticável (estudos sobre os mecanismos patogênicos). A falta de estudos prospectivos controlados ainda é peça faltante nos critérios citados acima, contudo diversos estudos associando a doença coronariana à doença periodontal já vêm sendo realizados.

Os estudos retrospectivos realizados por Malthaner *et al.* (2002) e Nakib *et al.* (2004) não encontraram associação entre doenças cardiovasculares e periodontite. O primeiro utilizou como critério para doença cardiovascular a doença arterial coronariana definida angiograficamente e o segundo utilizou calcificação das artérias coronarianas obtidas através de um levantamento de dados do estudo ARIC (Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades). O mesmo não ocorreu na associação positiva apontada através das análises retrospectivas realizadas por Hyman *et al.* (2002) e por Emingil *et al.* (2000), onde o primeiro utilizou uma base de dados diferente do estudo anterior, porém com uma definição diferente para doença cardiovascular que foi a doença coronariana e o segundo utilizou o IAM (infarto agudo do miocárdio) para apontar a relação desta doença com a periodontite. A linha dos estudos em apontar associações positivas entre periodontite e doença coronariana foi seguida por Elter *et al.* (2004), que também utilizou o estudo ARIC na relação entre doença periodontal e perda dental na prevalência da doença coronariana, e por Holmlund *et al.* (2006) que utilizou a severidade da doença periodontal e os dentes remanescentes na boca para relacionar a prevalência de IAM e hipertensão em 4.254 pessoas, porém esta associação positiva somente foi encontrada para hipertensão e pacientes com IAM entre 40 e 60 anos de idade.

Todos os estudos de caso controle analisados neste trabalho apontaram uma associação positiva entre periodontite e doença coronariana. A positividade destas associações variou desde mulheres com piores condições orais, no estudo de Buhlin *et al.* (2005), até a dependência da idade atribuída apenas quando o cigarro e a diabetes estavam envolvidos nos resultados, como no estudo de Geismar *et al.* (2006). López *et al.* (2002), Briggs *et al.* (2006) e Geerts *et al.* (2004) utilizaram, como nos dois estudos anteriores, a doença coronariana para ser estudada junto a periodontite. Cueto *et al.* (2004) utilizou o IAM para definir esta

associação com periodontite e Adriankaja *et al.* (2006) não só utilizou o IAM nessa associação, como também utilizou quatro diferentes parâmetros para avaliar as condições periodontais dos pacientes estudados. Este também afirmou que a associação entre doença periodontal e coronariana varia estatisticamente de acordo com os diferentes modos para definir doença periodontal.

As revisões de literatura, de modo geral, apontam diversos problemas nos trabalhos científicos realizados sobre o tema em questão, porém a maioria mantém a posição favorável à associação entre periodontite e doença coronariana aterosclerótica. Hujoel *et al.* (2002) afirma, em sua revisão sistemática, que as associações encontradas entre periodontite e doença coronariana e seus eventos devem-se ao fato de que os ajustes para fumo são imperfeitos. O mesmo ainda afirma que quando se trata de pessoas que nunca fumaram a associação estudada não é estatisticamente significativa. Stöllberg e Finsterer (2002) apontam que os resultados dos estudos, sobre a relação aqui estudada, apresentem muitas contradições provavelmente derivadas de problemas metodológicos; desta forma os autores entendem que existe uma fraca associação entre infecções e a precipitação ou manifestações agudas da aterosclerose. Beck e Offenbacher (2005) afirmam que as evidências acumuladas suportam, mas não provam que exista uma associação causal entre periodontite e doença coronariana e suas seqüelas. Os mesmos ainda mostram que é necessária a correta definição dos critérios que definem doença periodontal, pois os mesmos variam em muitos aspectos desde radiográficos, passando por número de perdas dentais até parâmetros clínicos relativos à periodontite, como profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, etc. Da mesma forma que no estudo anterior, Madianos *et al.* (2002) em sua revisão sistemática, afirmam que existem problemas com a definição de periodontite na maioria dos estudos e que estas variações podem induzir tanto positivamente quanto negativamente os valores das análises estatísticas. Mattila *et al.* (2005) afirmam, em sua revisão de literatura, que existe a indicação de que a periodontite é um fator de risco para doença coronariana em indivíduos que reagem a uma infecção com uma resposta sistêmica imuno-inflamatória. Isto deve ser devido a razões genéticas e deve ser aplicado a outras infecções crônicas. A revisão de meta-análise de estudos observacionais proposta por Khader *et al.* (2004) encontrou resultados que indicam que infecção periodontal aumenta o risco de doença coronariana e doenças cerebrovasculares. Porém, permanecem os chamados pela

necessidade de estudos maiores e mais bem controlados, envolvendo populações homogêneas e a mensuração de periodontopatógenos específicos.

Dietrich e Garcia (2005) avaliaram a força das evidências que ligavam a periodontite a doenças sistêmicas. Foram apontados os mesmos problemas que as outras revisões, colocando a necessidade da realização de estudos prospectivos controlados randomizados e levantando a questão de que os fatores de confusão e a classificação da exposição às doenças estudadas podem ser mais importantes que o desenho do estudo.

4 CONCLUSÃO

Os resultados mostrados por estudos *in vitro* e em animais apontam que é possível que bactérias periodontopatógenas, seus produtos e a reação imuno-inflamatória dos indivíduos afetados pelas mesmas podem realmente interagir com a rede vascular cardíaca, participando do processo aterosclerótico. O processo de formação de placas de ateroma no corpo humano é obviamente mais complexo do que em animais ou *in vitro*, porém o potencial aterogênico destas bactérias está claramente demonstrado. Quando este potencial é estudado em seres humanos, aparecem dificuldades no desenho dos estudos, nos ajustes para fatores de confusão e na capacidade destes estudos em apresentar convicções sobre a causalidade tão procurada para definir a periodontite como fator de risco para doenças cardiovasculares. O fato de os estudos em humanos apresentarem problemas para apontar esta relação de causalidade não quer dizer que ela exista ou não. Fica claro que a intensidade e se ocorre participação da periodontite na etiologia da aterosclerose ainda precisa de mais estudos com forte grau de evidência. Contudo o modelo biológico que explica as interações entre periodontite e doença coronariana parece ser plausível e aceitável. Caso esta associação esteja presente, as condutas médico-odontológicas para estas duas doenças devem ser revistas, afim de, proporcionar um tratamento que visa à saúde geral do paciente. A doença coronariana é uma doença multifatorial com diversos fatores causais ainda desconhecidos que mata milhares de pessoas no mundo todos os anos, e quanto maior for o conhecimento sobre os processos que envolvem esta doença, mais hábeis os profissionais de saúde estarão a fim de melhorar a qualidade de vida da população.

5 REFERÊNCIAS*

Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, Scannapieco F, Trevisan M. *The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction.* J Periodontol. 2006 Jun; 77(6): 1067-73.

Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, Scannapieco F, Trevisan M. *The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction.* J Periodontol. 2006 Jun; 77(6): 1067-73.

Beck JD, Offenbacher S. *Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease.* J Periodontol. 2005 Nov; 76(11 Suppl):2089-100.

Briggs JE, McKeown PP, Crawford VL, Woodside JV, Stout RW, Evans A, Linden GJ. *Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males.* J Periodontol. 2006 Jan; 77(1):95-102.

Buhlin K, Gustafsson A, Ahnve S, Janszky I, Tabrizi F, Klinge B. *Oral health in women with coronary heart disease.* J Periodontol. 2005 Apr; 76(4):544-50.

Chou HH, Yumoto H, Davey M, Takahashi Y, Miyamoto T, Gibson FC 3rd, Genco CA. *Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells.* Infect Immun. 2005 Sep; 73(9):5367-78.

Cotran, Ramzi S.; Kumar, Vinay; Collins, Tucker. *Robbins / Patologia estrutural e funcional.* Sexta edição. Rio de Janeiro, RJ: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000.

Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocana-Riola R. *Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults.* J Periodontal Res. 2005 Feb; 40(1):36-42.

* De acordo com a norma UNICAMP/FOP baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos de acordo com o Medline.

Czerniuk MR, Gorska R, Filipiak KJ, Opolski G. *Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease*. J Periodontol. 2004 Jul; 75(7):1020-6.

Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. *Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun. 1998 Nov; 66(11):5337-43.

Dietrich T, Garcia RI. *Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence*. J Periodontol. 2005 Nov; 76(11 Suppl):2175-84.

Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulski-Fox A. *Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens*. Infect Immun. 1999 Nov; 67(11):5792-8.

Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulski-Fox A. *Porphyromonas gingivalis traffics to autophagosomes in human coronary artery endothelial cells*. Infect Immun. 2001 Sep; 69(9):5698-708.

Ebersole JL. *Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications*. Periodontol 2000. 2003; 31:135-66. Review.

Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. *Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease*. J Periodontol. 2004 Jun; 75(6):782-90.

Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. *Association between periodontal disease and acute myocardial infarction*. J Periodontol. 2000 Dec; 71(12):1882-6.

Fong IW. *Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis*. CMAJ. 2000 Jul 11; 163(1):49-56. Review.

Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. *Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease*. J Periodontol. 2004 Sep; 75(9):1274-80.

Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. *Periodontal disease and coronary heart disease*. J Periodontol. 2006 Sep; 77(9):1547-54.

Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, Baumann H, Genco RJ, De Nardin E. *Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study*. Clin Diagn Lab Immunol. 2002 Mar; 9(2):425-32.

Holmlund A, Holm G, Lind L. *Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects*. J Periodontol. 2006 Jul; 77(7):1173-8.

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. *Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking--causal or coincidental?* Periodontol 2000. 2002; 30:51-60. Review.

Hyman JJ, Winn DM, Reid BC. *The role of cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease*. J Periodontol. 2002 Sep; 73(9):988-94.

Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK, Okuda K. *Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in coronary stenotic artery plaque [corrected] and in dental plaque samples*. J Clin Microbiol. 2004 Mar; 42(3):1313-5. Erratum in: J Clin Microbiol. 2004 Nov; 42(11):5437.

Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. *Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis*. J Periodontol. 2004 Aug; 75(8):1046-53. Review.

Lee SD, Wu CC, Chang YC, Chang SH, Wu CH, Wu JP, Hwang JM, Kuo WW, Liu JY, Huang CY. *Porphyromonas gingivalis-induced cellular hypertrophy and MMP-9 activity via different signaling pathways in H9c2 cardiomyoblast cells*. J Periodontol. 2006 Apr; 77(4):684-91.

Leivadaros E, van der Velden U, Bizzarro S, ten Heggeler JM, Gerdes VE, Hoek FJ, Nagy TO, Scholma J, Bakker SJ, Gans RO, ten Cate H, Loos BG. *A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis*. J Periodontol. 2005 Jan; 76(1):121-8.

Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. *Systemic diseases caused by oral infection*. Clin Microbiol Rev. 2000 Oct; 13(4):547-58. Review.

Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. *Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients*. J Periodontol. 2000 Oct; 71(10):1528-34.

Loos BG. *Systemic markers of inflammation in periodontitis*. J Periodontol. 2005 Nov; 76(11 Suppl):2106-15. Review.

Lopez R, Oyarzun M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. *Coronary heart disease and periodontitis -- a case control study in Chilean adults*. J Clin Periodontol. 2002 May; 29(5):468-73. Erratum in: J Clin Periodontol 2002 Aug; 29(8):788.

Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. *Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births?* J Clin Periodontol. 2002; 29 Suppl 3:22-36; discussion 37-8. Review.

Malthaner SC, Moore S, Mills M, Saad R, Sabatini R, Takacs V, McMahan AC, Oates TW Jr. *Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease*. J Periodontol. 2002 Oct; 73(10):1169-76.

Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, Asikainen S. *Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study*. BMC Infect Dis. 2002 Dec 10; 2:30. Epub 2002 Dec 10.

Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. *Dental infections and cardiovascular diseases: a review*. J Periodontol. 2005 Nov; 76(11 Suppl):2085-8. Review.

Meurman JH, Janket SJ, Qvarnstrom M, Nuutinen P. *Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Dec; 96(6):695-700.

Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. *Streptococcus sanguis-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences*. Infect Immun. 1998 Dec;66(12):5906-14.

Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <<http://www.ministeriodasaude.gov.br>>. Acesso em: 15 de junho de 2006.

Nakib SA, Pankow JS, Beck JD, Offenbacher S, Evans GW, Desvarieux M, Folsom AR. *Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. J Periodontol. 2004 Apr; 75(4):505-10.

Nassar H, Chou HH, Khlgatian M, Gibson FC 3rd, Van Dyke TE, Genco CA. *Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells*. Infect Immun. 2002 Jan; 70(1):268-76.

Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. *Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level*. J Periodontol. 2001 Sep; 72(9):1221-7.

Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y, Okuda K. *Detection of Treponema denticola in atherosclerotic lesions*. J Clin Microbiol. 2001 Mar; 39(3):1114-7.

Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. *High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis*. J Clin Periodontol. 2005 Mar; 32(3):219-24.

Schenkein HA, Berry CR, Purkall D, Burmeister JA, Brooks CN, Tew JG. *Phosphorylcholine-dependent cross-reactivity between dental plaque bacteria and oxidized low-density lipoproteins*. Infect Immun. 2001 Nov; 69(11):6612-7.

Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. *Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease*. Periodontol 2000. 2006; 40:130-43. Review.

Sternby NH, Fernandez-Britto JE, Nordet P. *Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-96*. Bull World Health Organ. 1999; 77(3):250-7.

Stollberger C, Finsterer J. *Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular arteriosclerosis*. Clin Diagn Lab Immunol. 2002 Mar; 9(2):207-15. Review.

World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: 15 de junho de 2006.

Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. *Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients*. J Periodontal Res. 2005 Feb; 40(1):53-8.

UNICAMP / FOP
BIBLIOTECA