

Doença periodontal e aterosclerose

Periodontal disease and atherosclerosis

Jeferson Freitas Toregeani¹, Carlos Augusto Nassar¹, Krischina Aparecida Mendes Toregeani¹,
Patrícia Oehlmeyer Nassar¹

Resumo

A doença aterosclerótica (DA) constitui uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. A sua expressão laboral pode ser através de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e/ou o espessamento da parede arterial, que pode ser analisado pela ultrassonografia com Doppler colorido. Os fatores de risco associados à DA são o *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o tabagismo. Mais recentemente, a doença periodontal (DP), que tem uma elevada prevalência na população mundial, tem sido considerada um fator relacionado ao desenvolvimento da DA, em que o processo inflamatório e a atividade bacteriana no periodonto parecem aumentar o risco para a DA. A motivação da higiene oral pode diminuir a expressão dos marcadores inflamatórios da DA. Com base em dados publicados em revistas eletrônicas e indexados pelos mecanismos de busca PUBMED, SCIELO e BIREME, foi realizada uma revisão de literatura sobre a DP e a DA, além dos marcadores inflamatórios expressos em ambas as doenças e suas possíveis inter-relações.

Palavras-chave: doença periodontal; aterosclerose; espessura íntima-média carotídea.

Abstract

Atherosclerotic disease (AD) is one of the most important causes of morbidity and mortality in the world. It expresses inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) and can provoke arterial wall thickening, which can be evaluated using Doppler ultrasound. Risk factors associated with AD include diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, dyslipidemia and smoking. More recently, periodontal disease (PD) has been identified as a factor related to AD. Periodontal disease has a high prevalence in the global population and the inflammatory process and bacterial activity at the periodontium appear to increase the risk of AD. Encouraging good oral hygiene can reduce expression of inflammatory markers of AD. A review of literature on PD, AD and inflammatory markers and the interrelationships between the two diseases was conducted using data published in articles indexed on the PUBMED, SCIELO and BIREME databases.

Keywords: periodontal disease; atherosclerosis; carotid intima-media thickness.

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel, PR, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: 07.11.13. Aceito em: 26.05.14.

O estudo foi realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-PR, Brasil.

■ DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

A doença aterosclerótica (DA) representa um conjunto de alterações histopatológicas que comprometem o sistema circulatório arterial, causando obstrução da luz dos vasos sanguíneos. Tem etiologia multifatorial e caráter crônico, muitas vezes aparecendo precocemente em indivíduos com fatores de risco, como a dislipidemia, o *diabetes mellitus* e o tabagismo¹. São exemplos de DA, o grupo de doenças denominado doenças cardiovasculares (DCVs), tendo como principais representantes o infarto do miocárdio secundário à obstrução das artérias coronárias, o acidente vascular cerebral secundário à obstrução das artérias carótidas e seus ramos, e a doença arterial periférica, que compromete mais comumente os membros inferiores².

A DA constitui uma das principais causas de morbimortalidade na população adulta e idosa³. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1995, as DCVs foram responsáveis por 20% das mortes no mundo, chegando à marca de 50% em alguns países em desenvolvimento. Em 1999, as DCVs corresponderam a um terço das mortes no globo terrestre. Em 2010, corresponderam a 33% de todas as mortes no mundo⁴. Segundo dados do relatório anual da OMS de 2013⁵, no mundo todo, 32% das mortes foram causadas pelas DCVs.

A mortalidade relacionada às DCVs no Brasil, em 2004, foi uma das maiores da América Latina, com 286 óbitos por 100 mil pessoas⁶. Em 2006, 29% das causas de óbito no Brasil foram relacionadas às DCVs. No ano de 2008, 37% das mortes foram ocasionadas pelas DCVs⁵.

Com relação ao gasto com a saúde pública, os custos referentes às internações hospitalares por DCVs no sistema de saúde brasileiro são elevados. Em 2007, 27,4% das internações de indivíduos de 60 anos de idade ou mais foram causadas por DCVs⁷. Em 2008, 10% das internações, englobando todas as faixas etárias, foram decorrentes das DCVs, com um custo estimado em 1,6 bilhão de reais⁸. O baixo nível socioeconômico de uma população influencia negativamente a prevalência das DCVs. Em um estudo realizado por Schmidt et al.⁷ em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, a mortalidade – entre 45 e 64 anos de idade – por DCVs foi 163% mais alta na população mais carente, que residia na periferia da cidade⁷.

■ FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Do ponto de vista patológico, a DA é o resultado da alteração da permeabilidade do endotélio vascular da camada íntima, com a entrada de lipídios e

células inflamatórias na parede arterial, que são elementos precursores da placa aterosclerótica⁹. Normalmente, ocorre deposição de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) nas células endoteliais. Estas LDLs são hidrolisadas em fosfolipídios, triglicerídeos, proteínas e colesterol. Após a hidrólise, alguns receptores são expressos na membrana celular e outros produtos são utilizados na recomposição da membrana celular, como é o caso do colesterol¹⁰.

Na presença de hipercolesterolemia ou de situações que agravem a deposição dos LDLs, ocorre maior consumo de óxido nítrico (ON) na célula endotelial e maior produção de radicais livres, acarretando uma disfunção do metabolismo dos ácidos graxos, das apoproteínas, da lecitina e da proteína G. O resultado final é a incapacidade do endotélio em responder adequadamente às agressões sistemáticas¹⁰. Ocorre diminuição da produção de ON pelas células endoteliais, a qual é provocada pela redução na expressão da ON sintetase, pelo aumento da síntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase) e pelo aumento da expressão das moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1), a selectina endotelial e a molécula de adesão de células vasculares do tipo 1 (VCAM-1), com maior migração de monócitos para a parede arterial e com formação das células espumosas, que são ricas em gordura, evoluindo progressivamente para placa aterosclerótica^{8,11}.

A aterosclerose é um processo que tem início na infância, quando se evidenciam as estrias gordurosas, que são as alterações precursoras das placas de ateroma, que normalmente aparecerão em uma idade mais avançada¹². A evolução é variada, com períodos de quiescência intercalados com períodos de progressão rápida, evoluindo ao longo da vida com deposição de lipídeos ao mesmo tempo em que o processo inflamatório cresce descontroladamente. A placa aterosclerótica pode progredir para uma estenose significativa, após diversos anos de evolução silenciosa⁹. Em seu estágio final, pode se tornar instável e evoluir para a ruptura, expondo a camada subendotelial que contém lipídeos, colágeno e elastina, o que pode levar à formação do trombo, que costuma ser o evento agudo e final da maior parte das DAs obstrutivas^{6,8,10}.

Os sintomas são variados e relacionados ao grau de estreitamento da luz arterial, à velocidade de progressão, à presença de circulação colateral e ao metabolismo do órgão acometido, podendo ser exteriorizados como dor precordial (angina ou infarto agudo do miocárdio), no caso da doença

arterial coronariana (DAC); distúrbios neurológicos, como afasia, parestia, paralisia e amaurose, no caso da doença cerebrovascular, e dor em membros inferiores (claudicação intermitente, dor em repouso e gangrena), no caso da doença arterial periférica (DAP)^{13,14}.

Fatores externos, como a dieta, o tabagismo, o exercício físico e os medicamentos, representados principalmente pelas estatinas e pelos antiagregantes plaquetários, podem modificar a evolução da DA e melhorar o controle dos fatores de risco, diminuindo a expressão das moléculas de adesão e melhorando a resposta endotelial nos pacientes com aterosclerose¹¹.

Desse modo, sabendo-se que a DA tem caráter evolutivo e que a modificação dos fatores de risco desacelera a sua evolução, devem-se utilizar mecanismos que permitam encontrar pessoas mais susceptíveis e que apresentarão formas mais graves. Com este objetivo, alguns marcadores podem ser utilizados para avaliar o risco de indivíduos ainda assintomáticos do ponto de vista clínico, mas que terão probabilidade maior de desenvolver DCVs.

Marcadores da doença aterosclerótica

A avaliação da DA pode ser feita através de parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos. Do ponto de vista clínico, a percepção da DA inicial é falha, pois não se consegue detectar precocemente situações de risco, tendo em vista que os sintomas usualmente costumam aparecer em casos nos quais a obstrução da luz do vaso já ultrapassou 70%¹⁵.

Do ponto de vista laboratorial, podem ser obtidas amostras de sangue com o objetivo de se dosarem as concentrações plasmáticas de LDL colesterol, triglicérides, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e as concentrações de PCR, que são marcadores associados à progressão da DA¹⁶.

A PCR é uma proteína de fase aguda pertencente ao grupo das pentraxinas¹⁷. Foi descoberta por Tillet e Francis¹⁸. Na época, acreditava-se que era uma secreção patogênica. Tem peso molecular de 25.106 Daltons e a sua síntese é codificada pelo cromossomo 1. Está presente no sangue e é produzida pelo fígado em resposta às citocinas pró-inflamatórias liberadas em qualquer processo inflamatório sistêmico¹⁹. Após agressão tecidual, as concentrações da PCR sobem rapidamente em duas horas e, após cessar o estímulo inflamatório, regredem ao normal em até 18 horas²⁰. Em uma revisão sistemática, Balan³ mostrou que a concentração da PCR é maior em pacientes com processo inflamatório, como a periodontite, geralmente acima de 2,1 mg/L.

A PCR, ao se ligar aos fosfolipídios expressos na superfície celular, pode estimular células endoteliais, musculares lisas e inflamatórias. A proliferação das células musculares lisas pode causar espessamento nos vasos sanguíneos e o aumento da atividade macrofágica pode levar à formação das células espumosas, que originam o processo aterosclerótico. A estimulação das células endoteliais pode promover a expressão de receptores inflamatórios, como visto na Tabela 1^{21,22}. Esta proteína também atua em bactérias e outros agentes patogênicos, ligando-se à fosfocolina e facilitando, assim, a fagocitose macrofágica. O sistema complemento é responsável pelo processo inflamatório que leva à destruição de células e patógenos através da destruição das membranas celulares pela deposição de proteínas chamadas de opsoninas²³.

Existem vários mediadores que regulam a expressão da PCR. A IL-6 é um importante ativador da produção da PCR²⁴. É uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória secretada principalmente pelos monócitos, macrófagos e linfócitos T, ativados nos locais de inflamação. Além da atividade pró-inflamatória, a IL-6 tem ação pró-coagulante, que pode agravar as manifestações trombóticas das DCVs²⁵.

Os indivíduos sadios que apresentam valores de PCR acima do normal costumam ter aumento da incidência de DCVs²⁶. A associação entre as concentrações elevadas das proteínas de fase aguda, como a PCR, o fibrinogênio e o amiloide sérico tipo A, e as moléculas de adesão ICAM-1, E-Selectina e VCAM-1 está relacionada com a progressão da aterosclerose e das DCVs^{8,11}.

Tabela 1. Atividade biológica da Proteína 'C' Reativa²⁴ (p. 544).

Atividade biológica da Proteína 'C' Reativa
Fígado
Produção da PCR
• Estimulação por citocinas inflamatórias (IL-6)
Célula Endotelial
• Diminuição da produção de óxido nítrico
• Aumento da produção de Endotelina 1
• Expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1)
• Liberação de Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)
Célula Muscular Lisa
• Proliferação e migração de células musculares lisas
• Produção de Radicais Livres
Monócitos e Macrófagos
• Aumento da captação de colesterol
• Expressão de citocinas: IL-1, IL-6 e TNF- α
• Expressão de MCP-1
• Expressão do fator tissular
• Liberação de PAI-1

Para avaliação do sistema arterial, servem como métodos de imagem a ultrassonografia com Doppler colorido, a angiogramia computadorizada e a angiorressonância nuclear magnética²⁷. Por se tratar de um método mais acessível e barato, o ultrassom tem sido utilizado como método preferido de rastreamento da DA²⁸.

O eco-Doppler colorido é um exame não invasivo, que pode ajudar na detecção das variações morfológicas das artérias quando expostas aos fatores que propiciam a aterosclerose, além de identificar alterações patológicas propriamente ditas, como as placas ateroscleróticas, as calcificações, as trombozes e os aneurismas²⁸.

O ultrassom é obtido através de um transdutor formado por cristais (cerâmica ou piezoelétricos), que formam uma onda mecânica oscilatória que varia entre 2 e 17 MHz. Há um *hardware* que emite informações pré-programadas aos cristais por meio de *softwares* especificamente desenvolvidos. Ao mesmo tempo, o aparelho tem a capacidade de captar os ecos gerados pela reflexão deste mesmo ultrassom nos tecidos. Ao ser analisado por um *software*, as ondas são convertidas em uma imagem^{29,30}.

A radiofrequência é uma onda elétrica oscilatória que varia entre 3 kHz e 300 GHz. A aferição da espessura da camada íntima e média da artéria carótida comum, espessamento médio-intimal (EMI), pode ser realizada pelas duas técnicas; contudo, a radiofrequência tem uma precisão ligeiramente maior, pois o ultrassom interage com os tecidos e pode sofrer modificações dependendo das propriedades de cada órgão analisado, como a densidade e o índice de reflexão. Embora existam pequenas diferenças entre as técnicas, ambas podem ser utilizadas para avaliar com acurácia o EMI (Figura 1)³¹⁻³³.

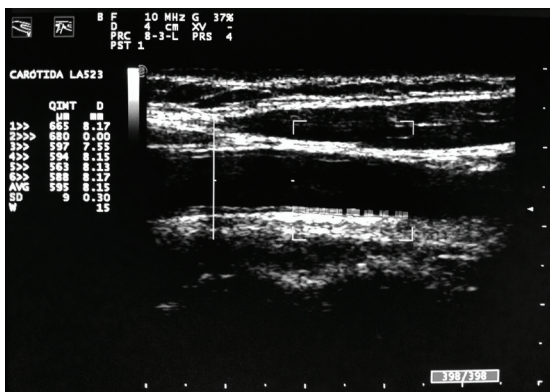


Figura 1. Imagem do cálculo do espessamento médio-intimal da artéria carótida comum utilizando-se aparelho de ultrassonografia colorida com auxílio do espectro da radiofrequência.

Em uma artéria normal, existem duas camadas com impedâncias acústicas distintas: a transição entre o sangue e a camada íntima, e a transição entre a camada média e a adventícia. A distância entre estas duas interfaces acústicas forma o complexo médio-intimal (CMI). Dentro das manifestações da DA, pode ocorrer o EMI, que normalmente tem caráter difuso, e também a formação da placa aterosclerótica, que é definida como uma estrutura focal que invade o lúmen arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor do CMI adjacente. Os sinais de radiofrequência utilizados para aferir o CMI da artéria carótida comum são capazes de detectar variações precoces do EMI que podem estar relacionadas com as DCVs, servindo também como monitor para avaliar o sucesso do tratamento e da redução dos fatores de risco para as DCVs³³.

A aferição do EMI é recomendada pela *American Heart Association* para avaliação do risco cardiovascular³⁴ e foi delineada pelo consenso de Mannheim, na Alemanha, em 2004, e revisado em Bruxelas, na Bélgica, em 2006³⁵. A artéria carótida comum tem sido utilizada para a aferição do EMI baseando-se nas recomendações do *American Society for Echocardiography Report*^{36,37}.

Doença periodontal

Os dentes são estruturas rígidas que têm a finalidade de triturar os alimentos, facilitando a sua digestão no estômago. São constituídos por tecido conjuntivo e matriz mineral, e estão inseridos nos ossos alveolares das arcadas dentárias. O dente é formado também pelo cimento, que é um material rígido, constituído em 50% por material orgânico, em especial o colágeno tipo I, e 50% por apatita. O cimento promove a cobertura da raiz dos dentes, na qual se inserem as fibras que formam o ligamento periodontal e que efetivamente dão sustentação ao dente. Além do cimento, os dentes possuem em sua porção mais externa um revestimento com aspecto de porcelana chamado de esmalte, que é constituído em 70% de matriz mineral e 30% de matriz orgânica e água³⁸.

Cada dente recebe um revestimento em sua base, constituído pela diferenciação da mucosa oral em três compartimentos funcionais: o epitélio gengival, o epitélio sulcular e o epitélio juncional. O epitélio juncional tem maior importância por funcionar como protetor dos tecidos dentários profundos e, quando sofre inflamação, expõe as estruturas que sustentam os dentes, podendo levar a processos inflamatórios, infecciosos e até mesmo à perda do dente³⁸.

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica complexa, com participação de bactérias, resultando na destruição dos tecidos que sustentam os dentes³⁹. Os sinais clínicos mais comuns da periodontite são o sangramento e o edema gengival. As formas mais avançadas manifestam-se por recessão gengival, aumento do fluido crevicular, produzido ao redor do dente, aumento da mobilidade dos dentes, supuração e, eventualmente, até a perda do dente^{3,8}.

A higiene oral precária ainda continua sendo a maior causa da DP, constituindo-se na maior causa de perda dos dentes em indivíduos acima dos 40 anos de idade⁴⁰. Segundo a OMS, a forma grave afeta 10 a 20% das pessoas de todo o mundo⁴⁰. A prevalência das formas leve e moderada varia de 20 a 50% na população, podendo chegar a 85% na população mais idosa³. As formas moderadas a graves afetam cerca de 100 milhões de indivíduos, correspondendo a 15% dos adultos entre 21 e 50 anos de idade, e a 30% dos adultos acima de 50 anos de idade^{8,11}. Nos EUA, a prevalência de gengivite é de 50% entre adultos e a periodontite afeta 35% da população norte-americana⁹.

A saúde bucal no Brasil tem caráter heterogêneo, sendo que, nas regiões menos desenvolvidas, os indivíduos com menores níveis de escolaridade e pertencentes às classes sociais menos favorecidas são os mais afetados. Além disso, são poucas as regiões do Brasil que mantêm um monitoramento constante e confiável dos indicadores de saúde bucal.

■ FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL

Vários micro-organismos já foram descritos como causadores da DP, particularmente o *Porphyromonas gingivalis*. As bactérias produzem endotoxinas em forma de lipopolissacarídeos (LPS) capazes de desencadear a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias implicadas na imunopatologia da periodontite, bem como nas respostas sistêmicas ao processo inflamatório bucal³⁹. Podem ser citados como exemplos: interleucina 1 beta (IL 1 β), IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), PCR e neutrófilos^{41,42}.

A inflamação crônica associada à placa bacteriana tem um predomínio de bactérias Gram negativas. Após o estímulo inflamatório, ocorre um aumento da produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e da matriz de metaloproteinases (MMP), que levam à destruição extracelular da gengiva e do ligamento periodontal, estimulando a reabsorção do osso alveolar⁸. O

crescimento concomitante de bactérias anaeróbicas pode promover a formação de bolsas periodontais⁸.

O processo inflamatório do periodonto leva a um aumento das concentrações da PCR e de outros mediadores, como o fibrinogênio, gerando uma resposta sistêmica⁴⁰. A DP também é capaz de influenciar a ocorrência e a severidade de algumas doenças sistêmicas, como as DCVs⁴³.

Além destas citocinas, ocorre também aumento das MMPs. Todas as MMPs têm importância na resposta imune, contudo, a MMP-8 é a única proteinase que tem a capacidade de fragmentar os colágenos tipo I e III, que são importantes na manutenção da estrutura dos dentes. Assim, quanto maior a concentração de MMP-8, pior o prognóstico da DP. Existe correlação também entre o grau da periodontite e as concentrações de MMP-13, MMP-3, MMP-2 e MMP-1³. Os efeitos da proliferação bacteriana e da liberação das MMPs são a ativação de múltiplas células, como os fibroblastos, os queratinócitos, os macrófagos e as células endoteliais. Ocorre reabsorção óssea através da fragmentação dos elementos da matriz extracelular pelos osteoclastos³.

O processo inflamatório é dependente de múltiplos fatores internos e externos. Fatores de risco controláveis incluem o hábito de fumar, o estresse, a higiene oral precária e visitas não frequentes ao Dentista. Os fatores de risco não controláveis incluem a hereditariedade, as doenças sistêmicas e a idade. O componente genético não causa a doença; no entanto, torna os pacientes mais susceptíveis a um início ou a um desenvolvimento mais grave da patologia periodontal⁴⁴. Alguns patógenos, como a *Porphyromonas gingivalis*, a *Tannerella forsythia* e o *Fusobacterium nucleatum*, também podem influenciar a gravidade da doença³.

O estresse também contribui para o aumento da incidência da DP por criar uma condição de resistência aos glicocorticoides e um aumento da produção de IL-1, IL-6 e TNF- α ⁴⁵, como resultado de uma disfunção dos monócitos CD11b em resposta aos produtos microbianos⁴⁶. O estresse causa baixa regulação de genes ativados pelos glicocorticoides que servem para suprimir a resposta imune e alta regulação de genes que causam exacerbação do processo inflamatório, fatores que explicam a íntima relação entre o estresse e a DP⁴⁷. Pacientes estressados tendem a adotar hábitos que pioram a saúde dos dentes, como a higiene oral deficiente, o tabagismo acima da média e as mudanças negativas nos hábitos alimentares⁴⁸.

A relação entre a DP e a DA pode ser explicada pela ação de citocinas inflamatórias circulantes,

que estimulam a aterogênese, ou através da ação direta de bactérias patogênicas, que penetram no sistema circulatório pelas gengivas inflamadas. Um modelo hipotético como base biológica sugere que os indivíduos com doenças cardíacas e periodontais possuem uma resposta imunológica exacerbada mediante as infecções bacterianas⁴⁹. Essa resposta é explicada por uma capacidade secretória de células monocíticas alteradas, liberando níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, como PGE-2, IL-1 β e TNF- α . As pessoas com este fenótipo monocítico hiperinflamatório secretam cerca de três a dez vezes mais mediadores em resposta aos lipopolissacarídeos bacterianos, quando comparadas com pessoas fenotipicamente normais⁵⁰.

Segundo Seymour e Steele⁵¹, existem evidências de que pacientes com formas de periodontite agressiva possuem esse fenótipo hiperinflamatório. Assim, a interação entre lipopolissacarídeos bacterianos e os monócitos que levam à liberação de várias citocinas é fundamental para a iniciação e a progressão da DP, além de seus efeitos sistêmicos, como a aterogênese e a trombogênese. As elevações das concentrações de PCR aumentam o risco de eventos cardiovasculares em 1,9 vez³.

Além da PCR já discutida anteriormente, outras proteínas também sofrem ação da inflamação gerada no periodonto. O fibrinogênio plasmático, a contagem de células brancas e o fator von Willebrand são elevados em pacientes com problemas periodontais⁵². Observe-se que, além disso, os indivíduos com DP e com concentrações elevadas de proteínas de fase aguda, como a PCR, o fibrinogênio, o amiloide sérico tipo A, e as moléculas de adesão ICAM-1, E-Selectina e VCAM-1 têm maiores chances de desenvolver aterosclerose e doença cardiovascular¹¹.

O fibrinogênio é produzido nos hepatócitos em resposta à ação de citocinas, especialmente a IL-6. As concentrações plasmáticas de fibrinogênio estão aumentadas durante as infecções e as inflamações crônicas, criando um estado de hipercoagulabilidade. A trombogênese está relacionada com a aterogênese e com a amplificação da placa aterosclerótica. O fibrinogênio e a fibrina produzidos, por sua vez, interagem com os monócitos, aumentando a produção de IL-1 β , um dos importantes mediadores relacionados à DP^{53,54}.

Segundo um estudo realizado por de Oliveira et al.⁴⁰, quanto pior a higiene bucal, maiores as concentrações de PCR e fibrinogênio, e maior o risco de eventos cardiovasculares. Houve diferença entre os grupos que tinham boa higiene dental (PCR: 3,07 mg/L) quando comparados com os

indivíduos que escovavam os dentes menos de uma vez por dia (PCR: 4,18 mg/L; $P < 0,05$); ocorreu, da mesma forma, com o fibrinogênio, que apresentou concentrações maiores no grupo de higiene oral ruim (2,86 g/L \times 2,98 g/L; $P < 0,05$).

Embora o tratamento da DP eleve transitoriamente as citocinas pró-inflamatórias, elevação esta provavelmente relacionada à manipulação dos tecidos inflamados e a bacteremias transitórias, após 24 a 48 horas, ocorre normalização da atividade inflamatória e, em longo prazo, se a DP responde ao tratamento, pode ocorrer até diminuição das concentrações destas citocinas⁵⁵.

No estudo NHANES I⁵⁶, constatou-se um aumento de 25% no risco relativo para DAC nos pacientes com periodontite. Os riscos relativos para angina e para eventos coronarianos fatais foram 1,5 e 1,9, respectivamente⁵⁷. A DP está associada com um aumento de 19% no risco de doença cardiovascular, sendo este risco mais proeminente na população abaixo dos 65 anos, na qual o aumento do risco relativo chegou a 44%⁵⁸.

Os patógenos periodontais podem ser encontrados colonizando placas ateroscleróticas ao longo do sistema circulatório. A invasão da parede arterial pelo *Porphyromonas gingivalis*, por exemplo, promove a expressão de moléculas de adesão pelo endotélio, como a IL-6, a IL-1 β e o TNF- α . Ocorre, então, o recrutamento de monócitos, o aumento da expressão das moléculas de adesão endotelial e o aumento da captação de lipídeos pelos macrófagos⁴¹. Os agentes bacterianos mais frequentemente encontrados nas placas ateroscleróticas foram: *Porphyromonas gingivalis* (32%); *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (4%); *Prevotella intermedia* (20%), e *Treponema denticola* (32%). O uso de antibióticos sistêmicos nos pacientes com periodontite mostrou diminuição dos marcadores sistêmicos da inflamação⁴⁰. Em uma revisão englobando cerca de 90 mil pacientes com periodontite, o risco relativo para DCV foi 120% maior no grupo afetado, quando comparado ao controle⁵⁹. Segundo Hung et al.⁶⁰, a periodontite aumenta o risco relativo da DAP em 1,4 a 2,6 vezes. Segundo Balan³, a DP pode ser considerada um fator de risco isolado fraco para a DCV, com risco relativo entre 24 e 35% acima do normal.

Entretanto, a relação da periodontite com as DCVs ainda é discutível para alguns autores⁶¹. Os fatores de confusão impedem que conclusões claras sejam formuladas, visto que ambas, DA e DP, têm fatores de risco em comum. É um exemplo desta situação o hábito de fumar, que aumenta a incidência tanto da

DP quanto da DA, podendo dar uma falsa impressão de que a aterosclerose aumenta a incidência da periodontite ou vice-versa⁶².

Deste modo, montar uma estratégia para o combate ao processo de adoecimento dos dentes e seus reflexos em outros sistemas orgânicos vai demandar uma mudança nos costumes e hábitos, que podem representar maiores gastos com os próprios dentes naturais. Os profissionais da saúde, portanto, terão a tarefa de mostrar à população a importância de manter os dentes naturais mesmo que isto represente mais cuidados e mais gastos com a saúde de cada indivíduo. Neste ponto, os serviços de saúde devem estabelecer uma estratégia com a finalidade de facilitar o acesso aos serviços odontológicos, em especial para as populações mais carentes, nas quais a prevalência das doenças periodontais é maior. Lidar com este paradigma, às vezes, se torna uma tarefa difícil e até a literatura pode se opor à preservação dos dentes naturais, pois quem não tem mais dentes não tem mais DP, e assim, corre menos risco de ter os reflexos sistêmicos da periodontite. Partindo-se deste princípio, talvez se comece a indicar a retirada dos rins, para evitar cálculos renais, e do coração, para evitar infarto do miocárdio, entre outros.

REFERÊNCIAS

- Dumitrescu AL. Influence of periodontal disease on cardiovascular diseases. *Rom J Intern Med.* 2005;43(1-2):9-21.
- Bongard V, Cambou JP, Lezorovc A, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and drug use in 14,544 French patients with a history of myocardial infarction, ischaemic stroke and/or peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(5):394-402.
- Balan H. Do cardio-vascular and periodontal diseases have a close, causal relationship? *Rom J Intern Med.* 2010;48(2):121-9.
- World Health Organization - WHO. NCD Brazil profiles. Geneva: World Health Organization - WHO; 2011.
- World Health Statistics [site na Internet]. 2013. Geneva: World Health Organization - WHO. [atualizado 2014; citado 2013 maio 29]. www.who.int
- Fischer RG. Doença periodontal e doenças cardiovasculares. In: Paiva JS, Almeida RV, editors. *Periodontia: a atuação clínica baseada em evidências científicas.* São Paulo: Artes Médicas; 2005. p. 285-9.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9). PMID:21561658
- Paizan ML, Martin JFV. Association between periodontal disease, cardiovascular disease and hypertension. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(3):183-5.
- Almeida CSL, Dias LZS. The importance of inflammatory cytokines in the causal relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *Rev ABO Nac.* 2008;16(5):294-8.
- Jorge PAR. Endotélio, lípidos e aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(2):129-34. PMID:9433841.
- Ramírez JH, Arce RM, Contreras A. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2011;12(1):46. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-12-46>. PMID:21324167
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 1999;354(9186):1234-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02131-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02131-5). PMID:10520631
- Teixeira J, Morado Pinho M. Association between periodontitis and stroke (CVA). *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac.* 2011;52(2):115-21.
- Nguyen TT, Liao Y, Gildengorin G, Tsoh J, Bui-Tong N, McPhee SJ. Cardiovascular risk factors and knowledge of symptoms among Vietnamese Americans. *J Gen Intern Med.* 2009;24(2):238-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-008-0889-1>. PMID:19089498
- Hara T, Takamura N, Akashi S, et al. Evaluation of clinical markers of atherosclerosis in young and elderly Japanese adults. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):824-9. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2006.149>. PMID:16776627
- Kanoh Y. [Biochemical markers and physiological tests of atherosclerosis—changes and usefulness of markers in anti-atherosclerotic therapy]. *Rinsho Byori.* 2011;59(1):80-8. PMID:21404587
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999;7(2):169-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-2126\(99\)80023-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-2126(99)80023-9). PMID:10368284
- Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.52.4.561>. PMID:19869788
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>. PMID:9971870
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200318921>. PMID:12813013
- Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(9):2094-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.9.2094>. PMID:10978254
- Volp AC, Alfenas RC, Costa NM, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(3):537-49. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>. PMID:18506280
- Torzewski M, Bhakdi S. Complement and atherosclerosis—united to the point of no return? *Clin Biochem.* 2013;46(1-2):20-5. PMID:23010447
- Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today.* 1994;15(2):81-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90138-4](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(94)90138-4). PMID:8155266
- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94(5):874-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.94.5.874>. PMID:8790019

26. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.3.327>. PMID:11466099
27. Rudd JH, Myers KS, Sanz J, Fayad ZA. Multimodality imaging of atherosclerosis (magnetic resonance imaging/computed tomography/positron emission tomography-computed tomography). *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18(5):379-88. <http://dx.doi.org/10.1097/rmr.0b013e3181598db0>. PMID:18025992
28. Casella IB, Presti C, Porta RM, Sabbag CR, Bosch MA, Yamazaki Y. A practical protocol to measure common carotid artery intima-media thickness. *Clinics (São Paulo)*. 2008;63(4):515-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322008000400017>. PMID:18719764
29. de Korte CL, Hansen HH, van der Steen AF. Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging. *Interface Focus*. 2011;1(4):565-75. <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2011.0024>. PMID:22866231
30. Tola M, Yurdakul M, Cumhuri T. Combined use of color duplex ultrasonography and B-flow imaging for evaluation of patients with carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(10):1856-60. PMID:15569764
31. ESAOTE SpA. Discover the extraordinary potential of RF-data Technology, the unexplored side of ultrasound. Geneva: WHO Press; 2009 [citado 2009 abr. 03]. http://www.esaote.com.ar/media/docs/ProductNews_RF%20Technology.pdf
32. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, et al. Correlation between coronary artery disease severity, left ventricular mass index and carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9(1):32. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-7120-9-32>. PMID:22087814
33. Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, Mess WH, Hoeks AP. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med*. 2009;30(5):459-65. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109187>. PMID:19544231
34. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation*. 2000;101(1):E12-6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.e12>. PMID:10618317
35. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80. <http://dx.doi.org/10.1159/000097034>. PMID:17108679
36. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E, and the American Society of Echocardiography, and the Society for Vascular Medicine and Biology. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*. 2006;11(3):201-11. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863x06070511>. PMID:17288128
37. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ, American Society of Echocardiography, Society for Vascular Medicine and Biology. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*. 2006;11(3):183-200. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863x06070516>. PMID:17288127
38. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol*. 2000;40:11-28.
39. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2099-107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.016>. PMID:14643270
40. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*. 2010;340(may27 1):c2451. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2451>. PMID:20508025
41. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(2):153-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.08.016>. PMID:17964192
42. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*. 2000;71(8):1375-84. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2000.71.8.1375>. PMID:10972656
43. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989;298(6676):779-81. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6676.779>. PMID:2496855
44. Newman MG, Takei HH, Klokkevoold, PR, Carranza FA, Carranza periodontia clínica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
45. Powell CA, Bannister SR, Mackey SA, Maller SC, McDonnell HT, Deas DE. Periodontal wound healing with and without platelet-rich plasma: histologic observations and assessment of flap tensile strength. *J Periodontol*. 2009;80(6):985-92. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2009.080626>. PMID:19485830
46. Bailey MT, Kinsey SG, Padgett DA, Sheridan JF, Leblebicioglu B. Social stress enhances IL-1beta and TNF-alpha production by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated CD11b+ cells. *Physiol Behav*. 2009;98(3):351-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.06.013>. PMID:19560480
47. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res*. 2006;85(4):324-8. <http://dx.doi.org/10.1177/154405910608500408>. PMID:16567552
48. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol*. 1999;26(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-051X.1999.260101.x>. PMID:9923503
49. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al, and the American Journal of Cardiology, and the Journal of Periodontology. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(1):59-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.002>. PMID:19576322
50. Beck JD, Eke P, Heiss G, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation*. 2005;112(1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.511998>. PMID:15983248
51. Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dent J*. 1998;184(1):33-8. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.4809536>. PMID:9479812
52. Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2002;2(1):30. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-2-30>. PMID:12475397
53. Ge S, Wu YF, Liu TJ, Meng S, Zhao L. [Study of the correlation between moderately and severely chronic periodontitis and

- coronary heart disease]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2008;26(3):262-6. PMID:18705507
54. Ge S, Wu YF, Liu TJ, He QM, Zhao L, Meng S. [Correlation between levels of fibrinogen, beta455 g/A fibrinogen gene polymorphism and chronic periodontitis]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2008;43(2):87-91. PMID:18683729
55. Tonetti MS, Van Dyke TE, and the Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013;40(Suppl 14):S24-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12089>. PMID:23627332
56. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ. 1993;306(6879):688-91. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.306.6879.688>. PMID:8471920
57. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol. 1996;67(10, Suppl):1123-37. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.1996.67.10.1123>. PMID:8910831
58. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95(5):559-69. <http://dx.doi.org/10.1067/moe.2003.107>. PMID:12738947
59. Thomopoulos C, Tsioufis C, Soldatos N, Kasiakogias A, Stefanadis C. Periodontitis and coronary artery disease: a questioned association between periodontal and vascular plaques. Am J Cardiovasc Dis. 2011;1(1):76-83. PMID:22254188
60. Hung HC, Willett W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. Circulation. 2003;107(8):1152-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000051456.68470.C8>. PMID:12615794
61. Lane JS, Vittinghoff E, Lane KT, Hiramoto JS, Messina LM. Risk factors for premature peripheral vascular disease: results for the National Health and Nutritional Survey, 1999-2002. J Vasc Surg. 2006;44(2):319-24, discussion 324-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2006.04.015>. PMID:16890861
62. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc. 2002;133(1, Suppl):14S-22S. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0375>. PMID:12085720

Correspondência

Jeferson Freitas Toregeani
Rua Dom Pedro II, 2359
CEP 85812-120 – Cascavel (PR), Brasil
Fone: +55 (45) 3225-1288
E-mail: jeferson@institutovascular.com.br

Informações sobre os autores

JFT - Cirurgião Vascular, TSBACV, Área de Atuação em Ecografia Vascular, Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) e da Faculdade Assis Gurgacz (FAG). Mestre em Biociências e Saúde - UNIOESTE.

CAN e PON - Mestres e Doutores em Periodontia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Professores Titulares de Periodontia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

KAMT - Nutricionista, Graduanda do Curso de Ciências Biológicas na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Mestre em Nutrição pela Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: JFT, CAN

Análise e interpretação dos dados: JFT, CAN, KAMT, PON

Coleta de dados: JFT, CAN, PON

Redação do artigo: JFT, CAN

Revisão crítica do texto: CAN, PON

Aprovação final do artigo*: JFT, CAN, KAMT, PON

Análise estatística: JFT, PON

Responsabilidade geral do estudo: JFT, CAN

Informações sobre financiamento: Não houve.

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.