

INTER-RELAÇÃO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS E CARDIOVASCULARES ATEROSCLEROSE

Sinopse

Alcione Maria Soares Dutra de Oliveira *

Daniela Soares Corrêa **

Abstract

Regina Latorre França Perreira ***

SINOPSE

Nas últimas décadas, eventos infecciosos dos mais diversos têm sido relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose. Este artigo consiste em uma revisão de literatura com o objetivo de avaliar a possível relação entre as doenças periodontais e cardiovasculares ateroscleróticas. Os prováveis mecanismos biológicos de interação entre essas patologias foram descritos.

UNITERMOS: Doença periodontal. Doença periodontal / efeitos adversos. Aterosclerose.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares ateroscleróticas são processos de etiologia multifatorial e vários fatores de risco clássicos encontram-se associados com essas patologias, como: idade, obesidade, hipertensão, hábito de fumar, diabetes, estresse, nível de lipídios séricos, história familiar, classe social, sexo, etc. A aterosclerose representa uma doença cardiovascular progressiva, que leva à oclusão da luz arterial, podendo provocar angina pectoris, infarto, trombose e morte súbita (BECK et al.², 1998).

Evidências de estudos demonstraram que a agressão sistêmica das bactérias Gram negativas da placa bacteriana e os lipopolissacárides (LPS) podem induzir um infiltrado de células inflamatórias dentro dos vasos sanguíneos, coagulação intravascular e proliferação de células musculares lisas dos vasos (BECK et al.², 1998).

A relevância dessa questão é suportada por dados de estudos clínicos e epidemiológicos que apontam para uma relação positiva entre processos infecciosos de origem oral, principalmente a doença periodontal, com a patogênese da aterosclerose e eventos trombogênicos, mesmo quando os fatores de risco convencionais foram controlados (Mattila et al.¹⁰, 1989; DeSTEFFANO et al.³, 1993; KWEIDER et al.⁸, 1993; MATTILA et al.¹¹, 1995).

REVISÃO DA LITERATURA

Mattila et al.¹⁰ (1989) reportaram os resultados de dois estudos caso-

controle no qual detectaram uma forte associação entre doença dental e infarto agudo do miocárdio. Nesse estudo 100 pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentaram pior condição dental do que os 102 controles saudáveis selecionados por idade e sexo. Os autores observaram uma associação positiva entre saúde bucal deficiente e doenças coronarianas, levando-se em conta a idade, nível de colesterol, triglicérides, peptídeo C, hipertensão, presença de diabetes e hábito de fumar dos pacientes. Segundo os autores os mecanismos nos quais infecções dentais podem influenciar o desenvolvimento do infarto do miocárdio permanecem ainda desconhecidos. Relataram que componentes bacterianos, como, por exemplo, as endotoxinas, podem afetar a integridade do endotélio, o metabolismo das lipoproteínas do plasma, a coagulação sanguínea, a função plaquetária e a síntese de prostaglandina. Todos esses fatores podem influenciar o desenvolvimento da aterosclerose e os processos que levam ao infarto agudo do miocárdio.

DeSTEFANO et al.³ (1993) publicaram um estudo prospectivo, com duração de 14 anos, em que 9.760 indivíduos entre 25 e 74 anos foram submetidos a exames clínicos periodontais. Esse estudo demonstrou uma associação entre doença dental, particularmente a periodontite e a doença coronariana. Mencionaram que o mecanismo biológico, no qual higiene oral precária pode induzir à doença coronariana, não é claramente estabelecido. Os autores concluíram que doença dental está associada com um risco, aumentado cerca de 25% para doença coronariana, particularmente em homens novos, com idade abaixo de 50 anos. Homens com periodontite ou desdentados totais possuíam 70% mais chances de serem portadores de doenças cardiovasculares do que homens com saúde periodontal.

De acordo com Kweider et al.⁸ (1993), uma possível explicação para a associação entre doença dental e infarto do miocárdio pode ser dada, considerando que infecção bacteriana oral crônica pode aumentar o nível de fibrinogênio do plasma e a contagem de células brancas, que são indicadores fortes e consistentes de doença coronariana. Esse estudo foi realizado em 50 pacientes na faixa etária 25 e 50 anos com doença periodontal e 50 pacientes da mesma faixa etária saudáveis periodontalmente, como grupo controle. Os autores concluíram que indivíduos com doenças periodontais têm elevadas taxas de fibrinogênio e contagem de células brancas, que estão relacionadas com a natureza inflamatória crônica da doença. Essas alterações aumentam o risco de doença coronariana pelo fato de existirem vários mecanismos pelos quais o fibrinogênio e células brancas podem promover aterosclerose, trombose e isquemia do miocárdio.

GILLUM et al.⁵ (1993) realizaram um estudo longitudinal através de uma amostra do *I Estudo de Acompanhamento Epidemiológico de Pesquisa de Exame de Saúde e Nutrição Nacional nos Estados Unidos* (NHANES I). Avaliaram os participantes do NHANES I que tinham entre 25 a 74 anos de idade, no momento do levantamento (de 1971 a 1975). As entrevistas

peçoais e os resultados físicos e laboratoriais do NHANES I serviram de base para o *Epidemiologic Follow-up Study* (NHEFS). As análises foram baseadas em três fases de acompanhamento e obtenção de dados durante 1982 a 1984, 1986 e 1987. Os dados foram obtidos de entrevistas, grau de facilidade a cuidados médicos durante o período de observação e certificados de óbito. O trabalho incluiu 7.895 pessoas entre 45 e 74 anos de idade. Cento e trinta e sete pessoas foram perdidas durante o acompanhamento (1,7%) e depois das exclusões, 6.196 indivíduos permaneceram para análise de mortalidade e 5.293 para análise de doenças cardiovasculares. Amostras de sangue foram obtidas e a contagem de células brancas foi determinada. A contagem de células brancas >8.100 células/mm³ comparada com 6.600 células/mm³ foi associada como aumento do risco para doenças cardiovasculares. Contudo, os autores realçam que mais estudos são necessários para elucidar o efeito da contagem de células brancas em indivíduos não fumantes.

LÖesche⁹ (1994) avaliou a relação entre doença periodontal e coronariana, evidenciando a importância de uma boa higiene oral, uma vez que a doença periodontal pode ser um verdadeiro fator de risco para doenças coronarianas. O autor descreveu que o *Streptococcus sanguis*, da placa dental, aumenta em quantidade com a piora da higiene oral. O papel dessas bactérias na endocardite bacteriana tem sido estudado, e foi observada a presença de um fator de virulência, denominado proteína associada à agregação plaquetária (PAAP) em algumas cepas dessas bactérias. Outra bactéria da placa, o *Porphyromonas gingivalis*, pode também possuir uma proteína semelhante a PAAP, apontando para uma outra possibilidade de associação entre doenças periodontais e cardiovasculares. Essas bactérias periodontais podem, através de bacteremia de baixa intensidade, liberar endotoxinas que afetam a integridade endotelial, o metabolismo de lipoproteínas plasmáticas, a coagulação sanguínea e a função de plaquetas, participando, assim, da patogenia das doenças cardiovasculares. Esse autor relatou, também, que o nível de fibrinogênio e a contagem de células brancas do sangue encontram-se mais elevados em pacientes com doença periodontal do que em pacientes sem a doença, e que altos níveis de células brancas e fibrinogênio são conhecidos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Através de um estudo prospectivo com diferentes grupos geriátricos, LÖesche⁹, em 1994, tentou, então, demonstrar que saúde bucal é sinônimo de saúde médica. Ele comparou o nível de saúde bucal entre pacientes que receberam tratamento médico e odontológico pelo Veterans Administration (VA), e que sofreram acidente vascular cerebral ou outro problema neurológico, com pacientes não conectados ao VA. Os dados mostraram que os indivíduos com saúde periodontal precária ou com nenhum ou poucos dentes, apresentaram alta prevalência de doenças cardiovasculares. Assim, saúde dental torna-se um importante parâmetro para saúde médica.

Mattila et al.¹¹ (1995) realizaram um estudo prospectivo, em Helsinki, em

que acompanharam por sete anos, 214 indivíduos, dentre os quais 182 homens e 32 mulheres, na faixa etária de 49 anos, e que confirmam os achados de outros estudos caso-controle realizados. Os autores sugeriram, também, que a infecção dental crônica pode estar relacionada com o risco de eventos coronarianos e estende esta associação para indivíduos que já tenham tido manifestação clínica de doença coronariana. Esses resultados apresentaram uma associação positiva, mas não prova causalidade. As infecções dentais e a doença coronariana dividem fatores etiológicos comuns incluindo hábito de fumar, diabetes e baixa condição sócio-econômica. Eles concluíram que saúde oral precária é uma característica de indivíduos com estilo de vida que aumenta o risco de doença coronariana, como sugerido por DeStefano et al.³ (1993).

Em um estudo experimental conduzido por Herzberg, MEYER⁷, em 1996, células de *Streptococcus sanguis* PAAP positivas (virulentas) e PAAP negativas foram inoculadas intravenosamente em coelhos saudáveis. As espécies PAAP positivas induziram agregação plaquetária, desencadeando o acúmulo de plaquetas e fibrina dentro das válvulas vegetativas do coração. Já os coelhos, inoculados com espécies PAAP negativas, não apresentaram essas alterações. Na necrópsia, os coelhos afetados, mostraram áreas isquêmicas no coração. A infusão também resultou em mudanças doses dependentes no eletrocardiograma, pressão sangüínea, batimentos cardíacos e contração cardíaca. Essas alterações foram consistentes com a ocorrência de infarto do miocárdio. Foi hipotetizado, então, que cepas de *Streptococcus sanguis* PAAP positiva, patógeno comensal, podem comportar como oportunista quando a mucosa oral é lesada, como no caso de doença periodontal. Portanto, o *Streptococcus sanguis* pode agir como um desencadeador trombogênico durante episódios de bacteremia, promovendo a formação de trombo, oclusão da artéria coronária e sinais de infarto do miocárdio. Outros patógenos periodontais, como o *Porphyromonas gingivalis* e o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, foram testados. Os resultados mostraram que esses patógenos invadem os tecidos periodontais, estimulando a inflamação do periodonto. Além disso, o *Porphyromonas gingivalis* expressa em sua superfície o antígeno K da PAAP, que também contribui para o aumento da agregação plaquetária.

Com o intuito de determinar se existe evidência científica suficiente para estabelecer associação entre periodontite e doenças cardiovasculares ateroscleróticas, Beck et al.², em 1998, avaliaram vários estudos através dos critérios de LILIENTFELD e concluíram que não há dados consistentes, mas que a relação entre essas condições é bastante sugestiva. A hipótese sugerida é que a inflamação crônica da doença periodontal e a resposta do hospedeiro são a base desta associação. Os autores mencionam que pacientes com doença periodontal severa possuem monócitos hiperativos, secretando três a dez vezes mais mediadores químicos inflamatórios (prostaglandina E-2, interleucina-1 beta, fator de necrose tumoral alfa) em resposta ao LPS das bactérias. Relatam, também, que as citocinas juntamente com o LPS são capazes de provocar alterações vasculares

contribuindo, diretamente, na patogênese da aterosclerose e eventos trombotogênicos.

Em 1999, DORN et al.⁴ conduziram um estudo em que foi testada "in vitro" a habilidade de três patógenos periodontais (*Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*), na invasão das células endoteliais e células musculares lisas das artérias coronárias humanas. Culturas primárias de células endoteliais e musculares lisas da artéria coronária foram infectadas com os patógenos periodontais referidos. A invasão foi quantificada por microscopia eletrônica, com proteção antibiótica. Os resultados mostraram que certas cepas destes patógenos invadiram ambas as células, porém em graus diferentes. *Porphyromonas gingivalis* 381 teve maior capacidade de invasão do que *Porphyromonas gingivalis* W50. *Prevotella intermedia* 17 foi mais invasivo do que *Prevotella intermedia* 25611, sob as mesmas condições. Assim, as espécies *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* foram capazes de invadir as células da artéria coronária, enquanto a *Eikenella corrodens* mostrou uma habilidade mínima de invasão. Isso indica que a invasão depende de interações específicas entre a bactéria e a célula, e que a mesma não ocorre com todas as espécies. As bactérias foram vistas se dividindo no interior das células da artéria coronária, demonstrando atividade metabólica durante a invasão e persistência nas células da artéria por pelo menos curtos períodos de tempo. Os autores relatam que a invasão das células da parede arterial pelos patógenos periodontais pode iniciar e/ou exacerbar a resposta inflamatória da aterosclerose, por estimulação crônica de citocinas como a interleucina-I, o fator de necrose tumoral alfa e a proteína reativa-c, constituindo um insulto crônico à parede da artéria.

Em 2000, HARASZTHY et al.⁶, sugeriram que os patógenos periodontais podem ter um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose durante bacteremias. Para testar essa hipótese, os autores examinaram ateromas de 50 pacientes, entre 56 e 82 anos de idade, que apresentavam estenose da carótida e que necessitavam de "endarterectomia". Técnicas de biologia molecular foram utilizadas para exame dos ateromas, no intuito de identificar microrganismos como patógenos periodontais, *Chlamydia pneumoniae* e citomegalovirus humano. Os resultados revelaram que 26% dos espécimes foram positivos para *Porphyromonas gingivalis*, 18% para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e 14% para *Prevotella intermedia*. Os autores concluíram que os patógenos periodontais podem ter um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose.

DISCUSSÃO

A relação entre saúde bucal e saúde geral encontra-se, há muito tempo, fundamentada na literatura no que diz respeito à possibilidade de que infecção oral pode expor os indivíduos à endocardite infecciosa, através de

bacteremias transitórias (OLIVEIRA¹², 1997).

Segundo OLIVEIRA, OLIVEIRA¹³ (1988) a partir da década de 80 uma verdadeira transformação vem ocorrendo diante de novas evidências advindas de estudos clínicos e epidemiológicos. Estes demonstraram uma provável relação entre processos infecciosos de origem oral, principalmente a doença periodontal, com a patogênese da aterosclerose e eventos trombogênicos.

Na revisão de literatura proposta, pôde-se observar que a maioria dos autores apontou uma relação positiva entre doenças periodontais e cardiovasculares ateroscleróticas. Os possíveis mecanismos biológicos descritos por esses autores estabelecem que as infecções bacterianas, como as doenças periodontais, podem acarretar efeitos e comprometimentos sistêmicos como inflamação dos vasos (vasculite), anormalidades na coagulação sanguínea e função plaquetária (SYRJANEN et al.¹⁴, 1989; Mattila et al.¹⁰, 1989; DeSTEFFANO et al.³, 1993; LÖESCHE⁹, 1994). Para outros, a natureza inflamatória da doença periodontal leva ao aumento das taxas de fibrinogênio e contagem de células brancas que estão ligadas a um maior risco para doenças cardíacas coronarianas (KWEIDER et al.⁸, 1993; GILLUN et al.⁵, 1993; LÖESCHE⁹, 1994).

Já HERZBERG, MEYER⁷ (1996) descreveram a presença de um fator de virulência (PAAP) em algumas espécies de bactérias como, *Streptococcus* do grupo *sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* que pode levar a agregação plaquetária. Finalmente, uma outra possibilidade biológica foi demonstrada por DORN et al.⁴, em 1999, através de estudo experimental, "*in vitro*", que mostrou a habilidade que alguns patógenos periodontais têm em invadir as artérias coronarianas humanas. Essa evidência foi confirmada mais tarde por HARASZTHY et al.⁶, em 2000, que detectaram a presença de periodontopatógenos nos ateromas das artérias coronarianas humanas.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados demonstrou uma relação positiva entre as doenças periodontais e cardiovasculares ateroscleróticas, mesmo quando os fatores de risco convencionais foram controlados. Alguns pesquisadores sugerem possíveis mecanismos biológicos que reforçam a participação de processos inflamatórios, principalmente a doença periodontal, na patogênese da aterosclerose.

Entretanto, deve-se considerar que as evidências desta provável relação são oriundas, em sua grande maioria, de estudos do tipo coorte que não possibilitam estabelecer uma relação de causalidade. Dessa forma novos estudos, metodologicamente mais adequados, fazem-se necessários para consubstanciar uma inter-relação entre as doenças periodontais e

ateroscleróticas.

ABSTRACT

In the last decades, infections events of all kinds have been related with the pathogenesis of atherosclerosis, thromboembolic events and oral infection, including mainly the periodontitis. The article consists in a literature review in order to evaluate the possible relationship between the periodontal diseases and atherosclerosis. The probable biological mechanisms of interaction between this pathologies were described.

KEY WORDS: Periodontal disease. Periodontal disease / adverse effects. Atherosclerosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BECK, J. D.; OFFENBACHER, S. Oral health and systemic disease; periodontitis and cardiovascular disease. Journal Dental Education, v.62, n.10, p.859-70, Oct. 1998.

BECK, J., GARCIA, R.; WILLIAMS, R.; GIBBS, P.; OFFENBACHER, S. Periodontitis; a risk factor for coronary heart disease? Annals of Periodontol., v.3, n.1, p.127-141, 1998.

DeSTEFANO, F.; ANDA, R. F.; KAHN, H. S. et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. British Medical Journal, v.306, p.688-691, Mar.1993.

DORN, B. R.; DUNN, W.; PROGULSKE-FOX, A. Invasion of human coronary artery by periodontal pathogens. Infection & Immunity, v.67, n.11, p.5792-5798, Nov.1999.

GILLUM, R. F.; INGRAM, D. D.; MAKUC, D. M. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. American Heart Journal, v.125, n.3, p.855-863, Mar. 1993.

HARASZTHY, V.I.; ZAMBON, J.J.; TREVISAN, M.; ZEID, M.; GENCO, R.J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. Journal Periodontal, v.71, n.10, p.1554-1559, Oct. 2000.

HERZBERG, M. C.; MEYER, M. W. Effects of oral flora in platelets; possible consequences in cardiovascular disease. Journal of Periodontology, Chicago, v.67, n.11, p.1138-1141, Nov.1996.

KWEIDER, M.; LÖWE, G. D. O.; MURRAY, G. D. et al. Dental disease,

fibrinogen and white cell count, links with myocardial infarction?. Scottish Medical Journal, v.38, n.3, p.73-74, June 1993.

LOESCHE, W. J. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. Compendium of Continuing Education Dentistry, v.15, n.8, p.976-992, Aug. 1994.

MATTILA, K. J.; NIEMINEN, M. S.; VALTONEN, V. V. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. British Medical Journal, v.298, p.779-781, Mar.1989.

MATTILA, K. J.; VALTONEN, V. V.; NIEMINEN, M. S. et al. Dental infection and risk of new coronary events; prospective study of patients with documented coronary disease. Clinical Infections Disease, v.20, n.3, p.588-592, Mar.1995.

OLIVEIRA, A.M.S.D. Avaliação da prevalência e severidade da periodontite em indivíduos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Belo Horizonte, 1997. Dissertação (Mestrado) .Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

OLIVEIRA, A.M.S.D.; OLIVEIRA, P. A. D. A importância da saúde bucal. Jornal do Conselho Regional de Odontologia de Minas Gerais. n.98, ano XVII, p.12, julho/agosto 1998

SYRJANEN, J.; PERTOLA, J.; VALTONEN, V. et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-age men. Journal of Internal Medicine, Oxford, v.225, n.3, p.179-184, Mar. 1989.

* Mestre em Periodontia - Professora da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais/Belo Horizonte

** Especialista em Periodontia

*** Especialista em Periodontia

