

Conhecimento atual sobre a influência da doença periodontal na aterosclerose

Raquel Binda PEREIRA¹
Lenize Zanotti Soares DIAS²

RESUMO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por grande parte dos óbitos registrados no mundo. A causa primária das doenças cardiovasculares é a aterosclerose. As infecções crônicas, inclusive a doença periodontal, tem sido relatadas como fatores de risco para a aterosclerose. Muito tem se estudado sobre os mecanismos pelos quais a doença periodontal influencia a aterosclerose. Patógenos periodontais podem atuar no processo aterosclerótico em vários níveis: na formação de células espumosas, na resposta imunológica, na extensão e estabilidade da placa aterosclerótica e na aterotrombogênese. Esse conhecimento científico traz à clínica odontológica a necessidade de um controle adequado da doença periodontal, principalmente em indivíduos com alto risco cardiovascular.

Palavras-chave:
Periodontite. Aterosclerose.
Mediadores da inflamação.

Data de recebimento: 3-4-2007
Data de aceite: 2-7-2007

¹Mestre em Fisiologia Cardiovascular – UFES.

²Doutora em Odontologia – UFRJ.

INTRODUÇÃO

No final do século XX, as doenças cardiovasculares (DCV) perfaziam metade dos óbitos nos países desenvolvidos e cerca de um quarto nos países em desenvolvimento (GAZIANO, 2003). Essa proporção vem crescendo, de maneira que, no Brasil, dados do Sistema Único de Saúde mostram que, desde 2001, as DCVs ocupam o primeiro lugar entre as taxas de mortalidade na população adulta, sendo o acidente vascular cerebral (AVC) responsável por 32,8% e a doença isquêmica cardíaca por 30,1% dos óbitos registrados (PEREIRA, 2004). Tanto o acidente vascular cerebral quanto a doença isquêmica cardíaca são manifestações graves da aterosclerose, que é a causa primária das doenças cardiovasculares.

Devido à extensa dimensão alcançada pelas DCVs na mortalidade mundial, a comunidade científica tem buscado alternativas profiláticas e terapêuticas com vistas à redução do risco cardiovascular.

Compondo o conjunto de fatores de risco para a aterosclerose, encontramos as infecções crônicas, inclusive as infecções orais (MATTILA et al., 1998; EPSTEIN et al., 1999). Destas, a doença periodontal é a mais freqüente na cavidade oral de adultos (DOGAN et al., 2005). O risco cardiovascular originado por infecções crônicas deve-se à entrada de patógenos na corrente sanguínea (bacteremia). A higienização bucal, intervenções odontológicas e até mesmo a mastigação produzem bacteremia transiente, estabelecendo, dessa forma, o elo entre a doença periodontal e o sistema cardiovascular.

Diante desses dados, o presente trabalho objetiva atualizar o cirurgião-dentista quanto à influência da doença periodontal na aterosclerose.

REVISÃO DA LITERATURA

Em 1963, Mackenzie e Millard publicaram o primeiro estudo descrevendo associação entre doença periodontal e doença cardiovascular (apud MEYER; FIVES-TAYLOR, 1998). Desde então, vários estudos têm relacionado doença periodontal com doença cardiovascular.

Vinte anos mais tarde, foi publicado um estudo sugerindo a doença periodontal como fator de risco para a DCV. Esse estudo durou 14 anos, envolveu 20.000 indivíduos, todos portadores de doença periodontal grave, com risco aumentado para infarto do miocárdio, aterosclerose e AVC (DE STEFANO et al., 1993).

Recentemente, Beck e Offenbacher (2005) encontraram cerca de 42 publicações associando doença periodontal à DCV. Da totalidade dessas publicações, 80% relataram associação positiva entre as duas doenças.

Patógenos periodontais, principalmente o *Porphyromonas gingivalis*, podem atuar no processo aterosclerótico em vários níveis: na formação de células espumosas, na resposta imunológica, na extensão e estabilidade da placa aterosclerótica e na aterotrombogênese.

Como a aterosclerose é mediada por eventos inflamatórios, citocinas estão presentes na placa aterosclerótica regulando monócitos, moléculas de adesão endotelial, captação de LDL, proliferação de células musculares lisas e fatores hemostáticos (ROSS, 1993). Componentes bacterianos, como o lipopolissacarídeo do *P. gingivalis*, podem ativar a liberação de citocinas por macrófagos e outras células, atuando, assim, no processo inflamatório sistêmico (DE NARDIN, 2001). Por sua vez, as células endoteliais, quando estimuladas por produtos bacterianos do *P. gingivalis*, liberam a proteína monócito-atraente (MCP-1), que participa do desenvolvimento de placas ateroscleróticas (KANG; KURAMITSU, 2002; KURAMITSU et al., 2001; NASSAR et al., 2002). Por sua vez, Gibson et al. (2004) relataram que o *P. gingivalis* acelera o desenvolvimento da placa aterosclerótica e que as fímbrias exercem papel-chave nesse processo.

As células espumosas são formadas pela forma agregada de LDL que penetra nos macrófagos. Os macrófagos transformados em células espumosas estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à disfunção endotelial. Kuramitsu et al. (2001) demonstraram, em macrófagos de ratos, que o *P. gingivalis* e suas vesículas da membrana externa induzem a formação de células espumosas.

Kuramitsu et al. (2002) e Miyakawa et al. (2004) também demonstraram que o *P. gingivalis* e sua vesícula da membrana externa são capazes de causar agregação de partículas de LDL. Em cultura de macrófagos, o *P. gingivalis* induziu a oxidação da LDL (KURAMITSU et al., 2002). Já em cultura de células endoteliais, o *P. gingivalis* foi capaz de induzir a transcrição gênica da ciclooxigenase-2 (COX-2). A COX-2 gera prostaglandinas envolvidas na resposta inflamatória local e, uma vez ativada, pelo *P. gingivalis* levaria ao aumento da inflamação vascular (KURAMITSU et al., 2002).

A liberação de citocinas pró-inflamatórias promove o recrutamento de linfócitos T de macrófagos e de monócitos, o que contribui para a formação da placa fibrosa na lesão aterosclerótica. Choi et al. (2001) relataram que o *P. gingivalis* é capaz de recrutar linhagens de células T específicas na lesão aterosclerótica. Outro mecanismo imunológico envolve a proteína de choque térmico (hsp60). Essa proteína tem recebido muita atenção nas pesquisas cardiovasculares pelo fato de ser extremamente imunogênica (YAMAZAKI et al., 2004). Tabeta et al. (2000) relataram alta freqüência de soropositividade e titulação de anticorpo para hsp60 humana e hsp60

de *P. gingivalis* em indivíduos com periodontite. Yamazaki et al. (2004) encontraram níveis mais elevados de anticorpos para hsp60 humana e hsp60 de *P. gingivalis* em indivíduos com aterosclerose e periodontite do que em indivíduos apenas com periodontite.

A proteína C reativa (PCR) produzida pelo fígado, na fase aguda da resposta inflamatória, pode ser induzida por dano tecidual local e sistêmico, infecção e inflamação. Ridker et al. (2000), em estudo prospectivo, identificaram a PCR como forte marcadora de eventos vasculares futuros. Como a PCR está associada à aterogênese pela produção de citocinas (IL-1, IL-6, Interferon- γ , TNF- α), a agregação de partículas de LDL e a formação de células espumosas podem ser mediadas pela PCR (ZWAKA et al., 2001).

Estudos transversais e prospectivos têm evidenciado associação positiva entre níveis aumentados de PCR e periodontite (EBERSOLE et al., 1997; NOACK et al., 2001; JOSHIPURA et al., 2002; SLADE et al., 2003). Outros estudos mostraram relação dose-resposta entre patógeno periodontal e níveis de PCR, ou seja, aumento dos níveis de PCR em frente a cargas patogênicas de bactéria periodontal (LOOS et al., 2000; SLADE et al., 2000; CRAIG et al., 2003).

Para que patógenos sejam encontrados na circulação ou na placa aterosclerótica, é necessário que eles invadam as células endoteliais e que inoculem uma placa preexistente. Harszthy et al. (2000) detectaram *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* e *P. intermedia* em placa aterosclerótica de humanos. Stelzel et al. (2002) investigaram biópsias de tecido aórtico encontrando *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* em 88,5% dos espécimes. Dias (2002) detectou fragmento genético (DNA) de patógenos periodontais em cateteres-balões utilizados em angioplastia coronariana de portadores de doença aterosclerótica obstrutiva e doença periodontal. Fiehn et al. (2005) delinearão um estudo para investigar se bactérias orais viáveis poderiam ser isoladas de lesões ateroscleróticas, uma vez que, até então, apenas material genético de patógenos periodontais havia sido detectado. Todavia, não houve crescimento em nenhuma cultura.

Durante a progressão da placa fibrosa, as células ateromatosas podem sofrer apoptose, necrose e mineralização, culminando na liberação de lipídeos e redução do lúmen vascular. A ruptura da placa tem como conseqüência a trombose do vaso, que é seguida pela cascata de coagulação. A desestabilização da placa ocorre na presença de estenose vascular. Bactérias orais são capazes de estimular a agregação plaquetária. Sharma et al. (2000) demonstraram que cepas de *P. gingivalis* foram capazes de induzir a agregação de plaquetas. Kuramitsu et al. (2001) observaram que o *P. gingivalis*

pôde degradar a cápsula fibrosa de placas ateroscleróticas coletadas para autópsia. A metaloproteinase da matriz (MPP)-9, envolvida na ruptura da placa, teve sua atividade induzida pelo *P. gingivalis* na cultura de macrófagos.

DISCUSSÃO

Os estudos descritos revelam que existe participação de patógenos periodontais em várias etapas do desenvolvimento da aterosclerose. Entretanto muito ainda tem de ser pesquisado quanto aos mecanismos biológicos envolvidos nessa participação.

Fatores de virulência têm sido identificados, principalmente os do *P. gingivalis*. Os lipopolissacarídeos, as vesículas da membrana externa, as proteínas de choque térmico e as proteases têm participação reconhecida no processo aterosclerótico, todavia, ainda restam outros dois patógenos que merecem ser pesquisados: *Tannerella forsythia* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Toda essa descoberta científica traz à clínica uma aplicabilidade. Uma vez que se reconhece que a doença periodontal acelera a aterosclerose, torna-se necessário um controle adequado da doença periodontal, principalmente em indivíduos de alto risco cardiovascular. Em recente estudo clínico controlado, D'Aiuto et al. (2004) demonstraram que a terapia periodontal tradicional (raspagem e alisamento radicular) pôde reduzir os níveis séricos de PCR e IL-6. Foram tratados, periodontalmente, 94 indivíduos, cujos níveis séricos foram avaliados seis meses após a terapia. Os indivíduos que tiveram melhor resposta ao tratamento periodontal também apresentaram diminuição na categoria de risco referente a PCR da American Heart Association (D'AIUTO et al., 2004).

Além de realizar o tratamento, o cirurgião-dentista deve estar apto a informar o seu paciente quanto aos riscos que a doença periodontal apresenta. Até mesmo informar ao médico sobre o paciente, quando se fizer necessário.

Na clínica médica, o reconhecimento da participação de agentes infecciosos na doença aterosclerótica é de grande valia, pois os fatores de risco convencionais para aterosclerose são responsáveis por cerca de 50 a 70% dos eventos ateroscleróticos (HAYNES; STANFORD, 2003). Em outras palavras, pelo menos 30% das manifestações da aterosclerose não estão associadas aos fatores de risco clássicos.

CONCLUSÃO

Na clínica odontológica, não se pode mais considerar a doença periodontal apenas como uma afecção oral; há de se

levar em conta o impacto sistêmico dessa doença. A causa primária das doenças cardiovasculares, a aterosclerose, sofre influência da doença periodontal. Os mecanismos pelos quais essa influência ocorre vêm sendo elucidados dia a dia.

Assim, ao cirurgião-dentista cabe informar, orientar e tratar o indivíduo de maneira a reduzir o efeito sistêmico da doença periodontal.

ABSTRACT

UP TO DATE ABOUT THE INFLUENCE OF THE PERIODONTAL DISEASE ON ATHEROSCLEROSIS

The cardiovascular diseases are responsible for great part of the deaths registered in the world. The primary cause of the cardiovascular diseases is atherosclerosis. The chronic infections, also the periodontal diseases, have been told as risk factors for atherosclerosis. Much if has studied on the mechanisms for which the periodontal diseases influence the atherosclerosis. Periodontal pathogens can act in the atherosclerosis process in some levels: in the formation of foam cells, in the immunologic response, in the extension and stability of the atherosclerotic plaque and in atherothrombogenesis. This scientific knowledge brings to the dental office needs of an adequate control of the periodontal diseases, mainly in individuals with high cardiovascular.

Keywords: Periodontitis. Atherosclerosis.

REFERÊNCIAS

- 1 BECK, J. D; OFFENBACHER, S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. **Journal of Periodontology**, v. 76, p. 2089-2100, 2005.
- 2 CHOI, J. et al. Establishment of *Porphyromonas gingivalis*-specific T-cell lines from atherosclerosis patients. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 16, p. 316-318, 2001.
- 3 CRAIG, R. G. et al. Relationship of destructive periodontal disease to the acute phase response. **Journal of Periodontology**, v. 74, p. 1007-1016, 2003.
- 4 D'AIUTO, F; READY, D; TONETTI, M. S. Periodontal disease and C-reactive protein- associated cardiovascular risk. **Journal of Periodontal Research**, v. 39, p. 236-241, 2004.
- 5 DE NARDIN, E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. **Annals of Periodontology**, v. 6, p. 30-40, 2001.
- 6 DE STEFANO, F; et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. **British Medical Journal**, v. 306, p. 688-691, 1993.
- 7 DIAS, L. Z. S. **Doença periodontal como fator de risco para doença cardiovascular**. 2002. 163 f. Tese (Doutorado em Odontologia – Periodontia) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.
- 8 DOGAN, B. et al. Characteristics of periodontal microflora in acute myocardial infarction. **Journal of Periodontology**, v. 76, p. 740-748, 2005.
- 9 EBERSOLE, J. L. et al. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 107, p. 347-352, 1997.
- 10 EPSTEIN, S. E; ZHOU, Y. F; ZHU, J. Infection and atherosclerosis: Emerging mechanistic paradigms. **Circulation**, v.100, p. 20-28, 1999.
- 11 FIEHN, N. E. et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 5, p. 731-736, 2005.
- 12 GAZIANO, J. M. Ônus global da doença cardiovascular. In: BRAUNWALD, E; ZIPES, D. P; LIBBY, P. (Org.). **Tratado de medicina cardiovascular**. 6. ed. São Paulo: Roca, 2003. v. 1.
- 13 GIBSON III, F. C. et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. **Circulation**, v. 109, p. 2801-2806, 2004.
- 14 HARASZTHY, V. I. et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 10, p. 1554-1560, 2000.
- 15 HAYNES, W. G; STANFORD, C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 23, p. 1309-1311, 2003.
- 16 JOSHIPURAK; PITIPHAT, W; DOUGLAS, C. W. Validation of self-reported periodontal measures among health professionals. **Journal of Public Health Dentistry**, v. 62, p. 115-121, 2002.
- 17 KANG, I. C.; KURAMITSU, H. K. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by *Porphyromonas gingivalis* in human endothelial cells. **FEMS Immunology Medicine Microbiology**, v. 34, p. 311-317, 2002.
- 18 KURAMITSU, H. K. et al. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. **Annals of Periodontology**, v. 6, p. 41-47, 2001.
- 19 KURAMITSU, H. K. et al. Cellular responses to oral pathogens. **Annals of Periodontology**, v. 7, p. 90-94, 2002.

- 20 LOOS, B. G. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. **Journal of Periodontology**, v. 71, p. 1528-1534, 2000.
- 21 MATTILA, K. J. et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. **Clinical Infectious Diseases**, v. 26, p. 719-734, 1998.
- 22 MEYER, D. H; FIVES-TAYLOR, P. M. Oral pathogens: from dental plaque to cardiac disease. **Current Opinion in Microbiology**, v.1, p. 88-95, 1998.
- 23 MIYAKAWA, H. et al. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. **Journal of Periodontal Research**, v. 39, p. 1-9, 2004.
- 24 NASSAR, H. et al. 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. **Infection immunology**, v. 70, p. 268-276, 2002.
- 25 NOACK, B. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **Journal of Periodontology**, v. 72, n. 9, p. 1221-1227, 2001.
- 26 PEREIRA, R.B. **Influência do infarto do miocárdio sobre a reatividade do leito vascular caudal de ratos Wistar**. 2004. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas – Fisiologia Cardiovascular) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2004.
- 27 RIDKER, P. M. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, p. 836-843, 2000.
- 28 ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s – an inflammatory disease. **Nature**, v. 362, p. 801-809, 1993.
- 29 SHARMA, A. et al. *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 15, p. 393-396, 2000.
- 30 SLADE, G. D. et al. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **Journal of Dental Research**, v. 79, p. 49-57, 2000.
- 31 SLADE, G. D. et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. **Archives International of Medicine**, v. 163, p. 172-179, 2003.
- 32 STELZEL, M. et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. **Journal of Periodontology**, v. 73, n. 8, p. 868-870, 2002.
- 33 TABETA, K. et al. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 120, p. 285-293, 2000.
- 34 YAMAZAKI, K. et al. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 19, p. 160-167, 2004.
- 35 ZWAKA, T. P; HOMBACH, V; TORZEWSKI, J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis. **Circulation**, v. 103, p. 1194-1197, 2001.

Correspondência para/Reprint request to:

Raquel Binda Pereira

Rua Leocádia Pedra dos Santos, 15, Enseada do Suá
Vitória, ES, 29050-370.

E-mail: raquelbinda@yahoo.com.br