

# Periodontite associada a doenças cardiovasculares: revisão de literatura

*Periodontitis associated with cardiovascular diseases: literature review*

Natasha Paes Leme <sup>1</sup>  
Karina Schittine Bezerra Lomba <sup>2</sup>

Recebido: 26/03/2012  
Aceito: 27/06/2012

## Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) causam 14 milhões de óbitos por ano no mundo. Fatores de risco como a hipertensão, tabagismo, diabetes e componentes genéticos, entre outros. Pesquisas recentes indicam que infecções bacterianas e virais podem contribuir para eventos tromboembólicos e infartos do miocárdio. A periodontite caracteriza-se por inflamação e destruição dos tecidos de suporte dos dentes e sua severidade está relacionada à interação entre microorganismos específicos e a resposta do hospedeiro. Lipopolissacarídeos bacterianos, e a resposta inflamatória do hospedeiro na periodontite podem estar relacionados a aumento à predisposição a doenças cardiovasculares. O objetivo desse trabalho foi avaliar, através de revisão da literatura, a participação da doença periodontal como fator ou indicador de risco na etiopatogenia das doenças cardíacas, e o papel do tratamento periodontal nesse contexto. Concluiu-se que há associação entre periodontite e aterosclerose, e que o tratamento periodontal pode atuar na redução da inflamação sistêmica e melhora a função endotelial.

**Palavras-chave:** periodontite, doenças cardiovasculares, aterosclerose.

## Abstract

Cardiovascular diseases (DCV) are responsible for 14 million deaths in the world every year. Risk factors, including hypertension, smoke, diabetes and genetic components, play an important role on their complex etiology. Recent researches have shown that bacterial infections contribute to thromboembolic events and heart attacks. Periodontitis is characterized by inflammation and destruction of periodontal tissues and its severity is dependent on interactions among specific microorganisms and host response. Bacteria lipopolysaccharides and host's inflammatory responses on periodontitis may be associated to an increased risk for cardiovascular diseases. The aim of this study is to evaluate, through literature review, the role of periodontal disease as a risk factor or indicator in the pathogenesis of heart diseases and the periodontal treatment in this context. As conclusion, that is an association between periodontitis and atherosclerosis, and periodontal treatment reduces systemic inflammation and improves endothelial function.

**Key-words:** periodontitis, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

<sup>1</sup> Especialista em Periodontia pela Odontoclínica Central da Marinha - OCM

<sup>2</sup> Capitão-de-Corveta (CD) Mestre em Odontologia - Periodontia pela UERJ, Doutoranda em Odontologia - Periodontia pela UERJ – Instrutora do Curso de Especialização em Periodontia da Odontoclínica Central da Marinha

## Introdução

Há séculos atrás, as extrações dentárias eram propostas como causas de infecções sistêmicas, como da endocardite infecciosa; posteriormente, na década de 80, foram encontrados relatos de uma ligação potencial entre a doença periodontal (DP) e as doenças cardiovasculares. Atualmente as doenças cardiovasculares são consideradas entre os importantes problemas de saúde e causam 14 milhões de óbitos por ano no mundo (1).

A destruição periodontal associada à periodontite resulta da interação entre infecção bacteriana e resposta do hospedeiro. Produtos tóxicos liberados por bactérias específicas que podem causar destruição direta dos tecidos periodontais e também ativam a resposta do hospedeiro promovendo a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo interleucinas e prostaglandinas, induzindo assim à produção de anticorpos séricos (2).

Uma projeção feita para o ano de 2020 indica que as doenças cardiovasculares serão responsáveis por 36% de todas as mortes no mundo (3). Periodontite e doenças cardiovasculares ateroscleróticas são doenças crônicas e multifatoriais que podem apresentar alguma semelhança etiológica (4), além de mostrarem correlação significativa com a idade onde se observou pico de ocorrência após os 65 anos (5).

O tabagismo é o principal fator de risco para as duas doenças, mas outros fatores que interferem na evolução das cardiopatias também atuam na periodontite (6). Nível sócio-econômico, predisposição familiar, estresse e diabetes são fatores fortemente associados a ambas as doenças (7). No entanto, um terço de todos os infartos do miocárdio ocorre em indivíduos que não apresentam esses fatores de risco.

Apesar de apresentarem diversos fatores de risco em comum, como um resultado de uma complexa interação de múltiplos fatores de risco (8), estudos epidemiológicos mostraram que a periodontite pode estar associada a eventos cardiovasculares ateroscleróticos, independentemente dos fatores de confundimento (9).

Vários mecanismos potencializados na etiopatogenia da DP, podem levar a inflamação sistêmica, promover aterogênese e predispor a problemas cardiovasculares (1). Estudos comparando indivíduos com e sem periodontite, mostraram maiores níveis séricos de mediadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa, nos pacientes com periodontite (10).

Tendo em vista, a plausibilidade na relação entre periodontite e aterosclerose (11)

observada em diversos estudos, o objetivo desse trabalho foi avaliar, através de revisão da literatura, a participação da doença periodontal nas doenças cardíacas.

## Revisão de Literatura

A doença periodontal é uma reação inflamatória do tecido de suporte do dente, de natureza crônica ou aguda, incluindo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar propriamente dito. Dentro dos possíveis fatores de risco para doença periodontal estão predisposição genética, tabagismo, diabetes melitos e altos níveis de estresse (12).

Arteriosclerose é um processo degenerativo caracterizado pelo endurecimento e espessamento da parede das artérias; pela diminuição da elasticidade arterial, costuma provocar aumento da pressão arterial sistólica e diminuição da pressão arterial diastólica. Considerada a principal causa de morte no mundo ocidental, é muito freqüente na velhice e predominante no sexo masculino, já que as mulheres desviam suas gorduras sanguíneas para a produção de estrogênio (13). Esta doença é classificada em três padrões distintos: a arteriosclerose, esclerose calcificante da túnica média e a aterosclerose (14).

As lesões ateroscleróticas são as principais responsáveis pela maioria dos casos de doença coronariana; caracterizam-se por excessivo espessamento e endurecimento da parede arterial com perda de elasticidade. Um grande número de fatores de crescimento, citocinas (IL-1, TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL-2), moléculas vasorreguladoras e lipídeos participam deste processo, resultando em proliferação de células fibrosas. Um dos parâmetros associados à disfunção das células endoteliais, que resulta da exposição a esses agentes, como a lipoproteína de baixa intensidade oxidada, é a aderência e migração aumentada de monócitos/macrófagos e linfócitos T para a camada íntima da artéria. Os macrófagos se tornam células espumosas pelo acúmulo de lipídeos; estas podem progredir para uma lesão fibrogordurosa e posteriormente para uma placa fibrosa (15).

### Interação entre doenças cardiovasculares e doenças periodontais

A periodontite é uma doença infecciosa que, conceitualmente, podem predispor as doenças cardiovasculares em decorrência da abundância de espécies gram-negativas, níveis de citocinas pró-inflamatórias, infiltrados inflamatórios e imunológicos, associação com o aumento do nível de fibrinogênio no plasma sanguíneo, aumento na contagem dos leucócitos, e, ainda, pelo padrão

crônico e extensão da doença (16).

Alguns vírus e bactérias interferem direta ou indiretamente, no processo da aterosclerose. Os mecanismos de atuação seriam a afinidade desses microorganismos pelo endotélio vascular da placa ateromatosa e sua localização nas células da camada íntima promovendo a acumulação de lipídios (16).

Kornman et al.(17) consideram três hipóteses para explicar como a periodontite poderia influenciar na formação da placa ateromatosa, sendo elas o envolvimento direto de bactérias no ateroma e atuação indireta através dos lipopolissacarídeos, o envolvimento de mediadores inflamatórios da periodontite no processo ateromatoso e a predisposição comum de mecanismos que influenciam as duas doenças (hiper-resposta inflamatória).

Beck et al.(18) sugeriram que as doenças infecciosas estariam relacionadas às doenças cardiovasculares. Um estudo randomizado, duplo cego e com controle placebo, em pacientes com doença cardiovasculares demonstrou redução no risco de eventos isquêmicos recorrentes em indivíduos que receberam terapia antibiótica, coerente com o conceito de que infecções estão associadas às doenças cardiovasculares (19).

Deshpande et al.(20) demonstraram, in vitro, que cepas de *Porphyromonas gingivalis* seriam capazes de invadir células endoteliais. Em outro estudo, a presença de *Porphyromonas gingivalis* foi detectada em biópsias de placas ateromatosas além de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteróides forsythus* e *Prevotella intermedia*, onde a presença de altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, e maior adesão entre células do endotélio foi observada, induzindo a um aumento do nível de fibrinogênio no plasma (21).

A molécula de lipopolissacarídeo, endotoxina presente na membrana de bactérias gram-negativas, é liberada extracelularmente no plasma circulatório, em invasões bacterianas e bacteremias, podendo influenciar na resposta do hospedeiro à periodontite (22).

Beck et al.(23),1999 apontaram que as infecções periodontais podem diretamente contribuir para a patogênese da aterosclerose e eventos tromboembólicos fornecendo ao sistema vascular lipopolissacarídeos e citocinas pró-inflamatórias. As exposições microbianas e do lipopolissacarídeos podem ser associadas com os aspectos mais agudos da doença cardiovascular e de seu desenvolvimento, tais como a formação dos trombos, visto que os mediadores inflamatórios podem ser associados com os aspectos mais crônicos da doença cardiovascular, tais como a formação de placas ateroscleróticas nas artérias.

O mecanismo geral para infecções no

processo da placa ateromatosa pode ser correlacionado com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, produzidas pelos monócitos. Secundariamente, citocinas também aumentam a adesão de células endoteliais e estimulam mitogênese e produção de fibrinogênio.

As citocinas são responsáveis por processos no desenvolvimento da placa ateromatosa: aumento de lipídeos e estimulação da adesão de leucócitos circulantes as células endoteliais vasculares, que aumentam a quantidade de leucócitos e células da musculatura lisa, invasoras da camada íntima do vaso. Sendo assim, essas proteínas e o fibrinogênio são também considerados fatores de risco independentes para a doença coronárias, uma hipótese para a relação entre a periodontite e as doenças cardiovasculares (16).

Mattila et al.(24) realizaram a contagem de células brancas, fibrinogênio plasmático, fator de Von Willebrand e a proteína C reativa em grupos de pacientes com diferentes condições periodontais e observaram índices mais elevados desses marcadores em pacientes com saúde periodontal pobre. Esses fatores estimulariam o processo de coagulação interferindo na própria formação da placa ateromatosa, aumentando a viscosidade sanguínea e a probabilidade de infarto e trombose.

Um potente mecanismo para a associação entre as doenças periodontal e cardiovascular é a resposta inflamatória, que apresenta diferenças individuais (24). Pacientes com periodontite refratária, agressiva ou pacientes insulino-dependentes possuíam esse tipo de resposta hiperinflamatória(25).

A atividade de elastase livre e a atividade de neutrófilos, foram significativamente maiores nas amostras dos pacientes com periodontite em outro estudo (26). Essas diferenças também foram observadas nas bolsas rasas em pacientes com periodontite em comparação com bolsas similares em pacientes com gengivite.

A liberação de altos níveis de mediadores inflamatórios tem sido atribuída às diferenças interindividuais das células T e a capacidade secretora dos monócitos e neutrófilos (16).

### **Aumento da produção das proteínas de fase aguda**

Os macrófagos teciduais são as células frequentemente associadas ao início da resposta da fase aguda. Assim, IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) estimulam as células hepáticas a produzirem as proteínas de fase aguda que incluem proteína C reativa (CRP), fibrinogênio e haptoglobulina. A proteína C reativa é considerada um importante marcador de inflamação sistêmica, e níveis elevados; tem sido

associados com risco futuro de infarto do miocárdio em homens aparentemente saudáveis, e com pior prognóstico em pacientes com angina instável (27).

Evidências epidemiológicas sugerem que fibrinogênio tem papel importante na trombose, por influenciar adesão e agregação plaquetária (28). Tem sido demonstrado em alguns estudos que a periodontite pode aumentar os níveis de CRP; pacientes sem periodontite demonstravam níveis de CRP mais baixos do que os com a doença (10,29). Slade et al.(30) demonstraram que pacientes com pelo menos 10% de bolsas periodontais maiores que 4mm de profundidade, apresentavam níveis séricos elevados de CRP. Além das diferenças séricas entre pacientes com e sem periodontite, a progressão de periodontite severa também foi associada ao aumento dos níveis de CRP (31,32).

Tendo em vista o exposto e levando-se em consideração a associação independente entre a periodontite e doenças cardiovasculares (1), estudos sobre o impacto do tratamento periodontal na prevenção de eventos cardiovasculares foram realizados.

D'Aiuto et al. (33), mostraram que a terapia básica periodontal reduzia significativamente os níveis de CRP e IL-6. A CRP também demonstrou redução nas concentrações séricas após o tratamento periodontal em outros estudos. (10,11,34). Resultados do tratamento periodontal sobre a função endotelial mostraram melhora de função endotelial e redução da espessura da íntima da carótida após o tratamento (8).

## Discussão

Na maioria dos casos, a oclusão trombótica das artérias coronarianas, pelas doenças vasculares ateroscleróticas, precede episódios de infarto do miocárdio. A experiência clínica tem indicado que idade, classe social, tabagismo, dieta, colesterol, hipertensão e diabetes são fatores que contribuem para a aterosclerose, porém os desencadeadores diretos da trombose arterial coronariana ainda não são bem conhecidos.

Apesar de apresentarem diversos fatores de risco comuns, estudos epidemiológicos demonstraram que a associação positiva entre periodontite e aterosclerose ocorre independentemente desses fatores de confundimento (8).

A oclusão trombótica que precede a aterogênese pode ser desencadeada por microrganismos presentes em maior quantidade na placa supra e subgingival de pacientes com doença periodontal, conforme mostrado em diversos estudos (16,18,19,21). As exposições microbianas e do lipopolissacarídeos podem ser associadas aos aspectos mais agudos da doença cardiovascular, tais como a formação dos trombos, ao passo que os mediadores inflamatórios podem ser associados

com os aspectos mais crônicos da doença cardiovascular, tais como a formação de placas ateroscleróticas nas artérias (22,23). Dessa forma, há a possibilidade da participação da doença periodontal em mais de uma etapa do processo etiológico da DCV.

O papel dos monócitos na periodontite e arteriosclerose podem ser importante para a participação da doença periodontal na sua etiopatogenia. No periodonto, os monócitos respondem à endotoxina bacteriana (LPS), com a liberação de mediadores inflamatórios que causariam a degradação do tecido conjuntivo e destruição óssea.

Esses mecanismos inflamatórios na doença periodontal são semelhantes ao que ocorre na aterogênese e na tromboembolia quando ligada à infecção. No entanto, apesar de haver evidências de placas ateromatosas em humanos contendo microrganismos periodontais específicos (20,21), a maioria dos estudos sobre invasão microbiana foi realizada em modelos de animais, e ainda são necessários mais estudos em humanos.

Apesar dos diversos estudos, não se pode afirmar haver relação causal entre periodontite e doenças ateroscleróticas, pois para tal seriam necessários mais estudos padronizados e de longo prazo, além de estudos de intervenção; ainda, ressalta-se a dificuldade de se demonstrar um fator casual isoladamente em doenças multifatoriais, onde se incluem as doenças ateroscleróticas vasculares (8).

Os estudos demonstrando melhora nos marcadores inflamatórios sistêmicos após a terapia periodontal, apesar das variações de resultados entre os grupos analisados, reforçam a importância do tratamento da periodontite como parte de uma abordagem de prevenção e promoção de saúde que, juntamente com o controle de fatores de risco estabelecidos, como obesidade e tabagismo, interferem positivamente na qualidade de vida do indivíduo.

## Conclusão

Com base nos dados obtidos a partir da revisão bibliográfica, é possível concluir que há uma associação positiva entre doença periodontal e doenças cardíacas coronárias.

Para que a periodontite seja considerada um fator de risco para doenças ateroscleróticas são necessários mais estudos longitudinais; no entanto, o tratamento periodontal pode atuar na redução da inflamação sistêmica e melhora a função endotelial, interferido assim positivamente na qualidade de vida do indivíduo.

## Referências Bibliográficas

1. Gewitz MH, Wilson RW, Smith SC, Levison ME, Taubert AK, Newburger JW. et al Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? : A Scientific Statement From the American Heart Association. American Heart Association, 2012;(125):2520-2544.
2. Wassall T, Cury PR, Joly JC, Araújo VC, Araújo NS. Periodontite: fator de risco para doença sistêmica? Revista Periodontia, 2003; v.54, n.4, 210-214.
3. Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med, 1997, v.37, n. 19, 1360-1369.
4. Offenbacher S. Periodontal disease: pathogenesis. Annals of Periodontology, 1996. Nov, v.1, n.1, 71-78.
5. Mattioli F, Sallum EA, Nociti FH, Casati MZ, Sallum AW. Doença periodontal como fator de risco para doenças cardiovasculares . Revista Periodontia 2004, Mar, v.14, 40-45.
6. Page RC. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. Ann periodontal, 1998,v.3, 108-120.
7. Loesche WJ; Schorka A; Terpenning MS. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly. Journal Dental Association, 1998,v.129, 301-311.
8. Papapanou PN, Trevisan M. Periodontitis and atherosclerotic vascular disease. The Journal of American Dental Association. 2012,143(8), 826-828.
9. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? Circulation 2012; 125(20): 2520-2544.
10. Ridker PM. Clinical application of C- reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107(3): 363-369.
11. Kobschull M, Dmmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!":epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. J Den Research, 2010;89(9): 979-902.
12. Lindhe J. Patologia Periodontal. Lindhe, J; NIKLAUS. P.L; THORKILD, K. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 5ª.ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan. 2010, cap. 16. 361-368.
13. Ajwani S, Mattila KM, Tilvis RS, Periodontal disease and mortality in an aged population. Special Care in Dentistry, 2003, n.23, 125-130.
14. Craig RG. Destructive periodontal diseases, systemic inflammation, and atherosclerotic complications: the emerging role of the dental profession. J Calif Dent Assoc 2009, Nov.v 37, 773-777.
15. Ross R. Aterosclerose. In: Andreoli Cecil Medicina Interna Basica. 20.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1998, 323-328.
16. Kinane DF. Periodontal diseases contributions to cardiovascular disease:an overview of potential mechanisms. Ann periodontal,1998,v.3, 142-150.
17. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, Di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. J Periodontal Res 1999, Oct,34(7), 353-357.
18. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokona PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J.Periodontol, 1996,v.67,1123-1137.
19. Gupta S, Chadda S, Grossi S, Periodontal disease is predictor of cardiovascular disease in a Native American population. J Dent Res, 1997.v. 76, 408.
20. Deshpade RG, Khan MB, Genco CA, Invasion of aortic and heart endothelial cell by Phorphyromonas gingivalis. Infec Immun, 1998,v.66, 688-691.
21. Haraszthy VI; Zambon, JJ.; Trevisan M; Zeid, M; Genco, RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J.Periodontol. 2000,v.71, 1554-1560.
22. Tobias, PS; Gegner J; Tapping R, Lipopolysaccharide- dependent cellular activation. J. Periodont, 1997,v.32,99-103.
23. Beck JD, Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, Slade G. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. J Periodontal Res 1999, Oct,34 (7), 346-352
24. Mattila KJ, Valtonen W, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. Clin. Infect Dis 1998,v.26, 719-734.
25. Hernalsteiner E, Koenig SK, Holt SC, Host responses in patients with generalized refractory periodontitis J Periodontol 1994, Jan. v. 65 (1), 8-16.
26. Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG, Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. J Clin Periodontol 2005, Aug.v.32 (8), 886-890.
27. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol 1997,v. 107, 347-352.

28. Ebersole, JL.; Cappelli, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000* v.23, 19-49.
29. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT, Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2000, v.160, 2749-2755.
30. Slade G, Offenbacher S, Beck JD, Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000*, Jun, v.23, 110-120.
31. Loos, BG, Craaijck J, Hoek FJ, Wertheim-van-dillen P, Van der Velder U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, 2000, v.71, 1528-1534.
32. Craig, RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003, v.74, 1007-1016.
33. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 2004; May, v.31(5), 402-411.
34. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analysis on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(4): 277-290.