

ÍNDICE:

Lista de abreviaturas	2
Resumo/Abstract	3/4
Introdução:	5
• Caracterização da doença periodontal.....	5
Objectivos	7
Desenvolvimento	8
1-Material e Métodos.....	8
2- Resultados.....	8
3-Pontos-Chave da revisão bibliográfica:	10
1- Factores de risco comuns a aterosclerose e doença periodontal em doentes com periodontite severa.....	11
2- Periodontite e ácidos gordos no plasma sanguíneo.....	13
3- Papel de bactérias da cavidade oral em doenças cardiovasculares- mecanismos moleculares.....	17
4- Detecção quantitativa de bactérias da placa periodontopatogénica em placas de Aterosclerose.....	19
5- Interferão-gama na etiologia da aterosclerose e periodontite.....	21
6- Inflamação induzida por agentes patogénicos em locais distantes da infecção na cavidade oral – persistência bacteriana.....	24
7- Será que o tratamento da doença periodontal diminui o risco para doenças sistémicas?.....	34
8- Susceptibilidade genética para doença coronária e periodontite.....	36
9- Estudos longitudinais realizados.....	37
Conclusão	43
Referências bibliográficas	44
Agradecimentos	51

Lista de abreviaturas :

ADN	Ácido Desixiribonucleico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CMV	Citomegalovírus
CV	Cardiovascular
FNT	Factor de Necrose Tumoral
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
ICAM	Moléculas de Adesão Intracelulares
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INF	Interferão
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-ox	Lipoproteína de Baixa Densidade oxidada
MAD	Moléculas de Adesão Molecular
PCR	Proteína C Reactiva
DPO	Doença Periodontal
DCV	Doenças Cardiovasculares

Resumo

A associação entre doença periodontal e doença cardiovascular tem sido alvo de vários estudos de investigação. A importância da inflamação na fisiopatologia da doença cardiovascular (aterosclerose em particular) é o factor chave para que múltiplos estudos tenham sido realizados. O factor inflamação parece ser o ponto de união mais plausível entre duas patologias aparentemente tão distintas como a doença periodontal e doença cardiovascular. Sendo ambas patologias frequentes, torna-se importante clarificar esta associação no sentido de minorar o desenvolvimento de patologia cardiovascular, que acarreta elevadas taxas de mortalidade e morbilidade. Este trabalho é uma análise de alguns estudos que avaliaram a possibilidade de associação entre estas duas patologias. Procurou-se verificar se a doença periodontal poderá ser considerada como um novo factor de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Procurou-se também compreender os mecanismos que interligam estas patologias, bem como saber quais os microorganismos ,e seus mecanismo de actuação, mais relevantes para esta associação. Foram pesquisados 343 artigos em inglês, português e espanhol publicados entre 2005 e 2011, dos quais foram seleccionados 64.

Palavras-chave: doença periodontal e doença cardiovascular, inflamação, infecção, aterosclerose; microorganismos.

Abstract

The association between periodontal disease and cardiovascular disease has been a target from several studies. The inflammation importance in cardiovascular disease fisiopathology (atherosclerosis) its a key factor .Multiple studies had been performed . The inflammation factor seems to be the most plausible junction point between two pathologies apparently so distinct as periodontal disease and cardiovascular disease. As beeing both frequent pathologies , it becomes important clarify this association in order to reduce the development of cardiovascular pathology wich causes high rates of mortality and morbidity. This work is a review of some studies that evaluated the possible association between these two pathologies. It intended to verify wether the periodontal disease might be considered as a new risk factor for developing cardiovascular diseases. It also sought to understand the mechanisms linking these pathologies , as well as knowing wich microorganisms and its mechanisms of action most relevant to this association. Were surveyed 343 articles in Englis, Spanish and Portuguese , psblished between 2005 and 2011, from wich were selected 64.

Keywords: periodontal disease and cardiovascular disease ; inflammation ; infection ; atherosclerosis ; microorganisms.

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em Portugal assim como em muitos países ocidentais, sendo considerada das mais elevadas da Europa e do mundo (segundo o Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares,2006).

Entre os factores que contribuem para o desenvolvimento destas patologias destaca-se a aterosclerose. Trata-se de um processo em que artérias e menos frequentemente veias são danificadas pelo depósito de materiais entre as camadas íntima e média, formando placas ateromatosas. Estas estão associadas a estreitamento do lúmen vascular, ruptura da placa e podem favorecer a embolização, que resultará na oclusão parcial ou total de um vaso à distância (Touyz, L.Z.O.,2008).

À inflamação crónica atribui-se um importante papel como desencadeante da aterosclerose bem como perpetuador da mesma (Ross, R., 1999). A importância da inflamação na fisiopatologia da doença coronária desencadeou pesquisas sobre a inflamação crónica provocadas por inúmeros microorganismos como *Clamídia pneumoniae* , *Helocobacter pylori* , Citomegalovirus bem como alguns microorganismos da cavidade oral. Estes estudos surgiram pelo facto de estas infecções crónicas se poderem relacionar com a etiopatogenia das doenças cardiovasculares pela libertação de mediadores inflamatórios que favorecem o desenvolvimento da aterosclerose (Almeida, R.F et al, 2006).

A doença periodontal é uma infecção crónica, produzida por bactérias gram-negativas, com níveis de prevalência elevados (Petersen,P.E.,et al,2005), sendo a segunda maior causa de patologia dentária na população humana de todo o mundo. Esta doença cursa com um processo inflamatório que pode culminar com a instalação de uma periodontite. Inicialmente há um desequilíbrio entre bactérias e defesas dos hospedeiros que leva a alterações vasculares e à formação de exsudato inflamatório. Esta fase manifesta-se clinicamente com alteração da

cor da gengiva, hemorragia e edema, sendo reversível se a causa for eliminada. A gengivite promove a fragilização das estruturas, o que possibilita um maior acesso dos agentes bacterianos agressores e/ou dos seus produtos às áreas subjacentes. Isto pode resultar na formação de bolsas periodontais com perda óssea e uma contínua migração apical do epitélio.

Este apresenta menor resistência aos agressores perpetuando o processo inflamatório. Este processo terminará com a destruição dos componentes do periodonto: cemento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar. A resposta imune de cada indivíduo tem um papel importante no início e progressão desta patologia, como foi referido anteriormente, podendo ser influenciada por factores de risco biológicos e comportamentais. A presença de bactérias e suas toxinas estimulam os neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos (Scannapieco, F., et al, 2010). Os neutrófilos libertam as metaloproteínases (MPM) que levam à destruição do colagénio. As restantes células envolvidas promovem a libertação de prostaglandinas, especialmente prostaglandina E, que por sua vez, induzem a libertação de citocinas, entre as quais Interleucina-1 (IL-1) e Interleucina-6 (IL-6) e factor de necrose tumoral (TNF). Estas conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos, conduzindo a longo/médio prazo a perda irreversível de peças dentárias (Scannapieco, F., et al, 2010).

Em termos gerais podemos diferenciar duas fases distintas de Doença Periodontal, dependendo da gravidade e evolução da mesma: a Gengivite e a Periodontite.

A gengivite é reversível, ao contrário da segunda que é irreversível. A gengivite define-se como uma inflamação superficial da gengiva onde, apesar das alterações patológicas, o epitélio de união se mantém unido ao dente, não havendo perda de inserção (Scannapieco, F., et al, 2010). É uma situação reversível, caso sejam removidos os factores etiológicos (bactérias). Contudo, tem um papel precursor na perda de inserção ao redor dos dentes se os

factores etiológicos não forem eliminados. A periodontite corresponde a uma situação de inflamação com destruição do periodonto e ocorre quando as alterações patológicas verificadas progredem até haver destruição do ligamento periodontal e migração apical do epitélio de união. Existe ainda uma acumulação de placa bacteriana, ao nível dos tecidos mais profundos, causando perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar (Scannapieco, F., et al, 2010). Macroscopicamente, a gengiva apresenta-se eritematosa com sinais de inflamação. No entanto, esta característica pode não estar presente, como acontece nos doentes fumadores nos quais a vasoconstrição provocada pelo tabaco simula ausência de inflamação.

Objectivos: Com esta revisão pretendeu-se verificar se é possível afirmar, com base na evidência científica, que a doença periodontal constitui um factor de risco cardiovascular; compreender quais os mecanismos que interligam as duas patologias e perceber quais os microorganismos mais relevantes nesta associação.

Desenvolvimento:

Este trabalho é assim uma análise de alguns estudos epidemiológicos que avaliaram a possibilidade de associações entre a doença periodontal e doenças cardiovasculares. Assim, serão apresentados alguns trabalhos revistos para a elaboração deste artigo.

1-Material e Métodos:

A pesquisa dos artigos foi realizada utilizando revistas científicas, artigos científicos pesquisados na secção de estudo da biblioteca dos HUC.

Também os motores de busca Google academics e pesquisa on-line de artigos na pubMed foram utilizados. Para a doença periodontal as palavras utilizadas na pesquisa foram: doença periodontal, periodontite, gengivite, infecção crónica periodontal. Para a doença cardiovascular as palavras-chave foram doenças cardiovasculares, doença coronária, doença arterial periférica e aterosclerose.

Os critérios de inclusão para esta pesquisa foram artigos em inglês, português e espanhol publicados entre 2005 e 2011, que avaliaram: a presença de associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares; mecanismos que interligam estas duas patologias; doença periodontal e marcadores de risco cardiovascular; microorganismos mais relevantes nesta associação; efeito do tratamento da doença periodontal nos factores de risco para doenças cardiovasculares, estudos de génica que associam estas duas patologias.

2-Resultados

Após a pesquisa de artigos através da pubMed realizada pela secção de estudos da biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, assim como a pesquisa que realizei através do motor de busca “Google-academics” foram encontrados vários artigos. Importa referir que

os artigos encontrados mas que não foram de encontro ao tema do trabalho foram rejeitados.

De seguida apresento nas tabelas I e II o resultado desta pesquisa:

Número total de artigos	Método	Número de artigos rejeitados
308 artigos	Publicações na pubMed	108
35 artigos	Pesquisa no Google academics	20

Tabela I- resultados da pesquisa para artigos subordinada ao tema do trabalho

Tema do artigo	Número de artigos encontrados	Número de artigos rejeitados/motivo
DPO e doenças sistémicas	17	4-repetidos
DPO e DCV	115	15-repetidos
Infecção e bactérias da cavidade oral e aterosclerose	32	10-estudos em síndromes específicas
Inflamação, componentes do sistema imunitário e DPO	16	4-repetidos
Ácidos gordos e lipoproteínas na associação de DPO e DCV	4	0

Tratamento da DPO e repercussão na DCV	9	2-repetidos
DPO e activação plaquetar	2	0
Estudo genético envolvendo DPO e DCV	1	0
DPO e DCV estudos envolvendo protína C-Reactiva	2	0

Tabela II- lista de diferentes temas de artigos encontrados; número encontrado e número de artigos rejeitados.

3- Pontos-chave da Revisão Bibliográficas:

De entre as doenças cardiovasculares a doença isquémica cardíaca, em particular, corresponde à quarta causa de anos de vida potencialmente perdidos, uma das razões porque constituem um importante problema de saúde pública. A elevada prevalência de factores de risco associados às doenças do aparelho circulatório obriga a que seja dada uma especial atenção à sua prevenção bem como à adopção de medidas integradas e complementares para diminuir o risco de as desenvolver. A elevada mortalidade e morbidade, assim como os elevados custos provocados por doenças cardiovasculares, deram-lhes uma marcada relevância, de tal forma que estas doenças podem, hoje, ser consideradas doenças sociais: doenças com génese e repercussão social (Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares,2006).

A doença periodontal define-se como uma doença sujeito e sitio-especifica, que evolui ao longo do tempo com períodos de exacerbação e de remissão, resultando de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos (Almeida, R.F et

al, 2006). A sua progressão é favorecida pelas características morfológicas dos tecidos afectados, o que a distingue de outras doenças infecciosas (Lindhe,J., et al, 2003).

As manifestações clínicas da doença periodontal são dependentes das propriedades agressoras dos microorganismos e da capacidade do hospedeiro em resistir à agressão. O mecanismo de defesa mais importante reside na resposta inflamatória que se manifesta inicialmente como gengivite. Variações na eficácia protectora contra o processo inflamatório e o potencial patogénico das bactérias podem ser a causa principal das diferenças encontradas na susceptibilidade à doença periodontal (Scannapieco, F.,et al,2010).

1-Factores de risco comuns a aterosclerose e doença periodontal em doentes com periodontite severa.

A doença periodontal é uma patologia crónica em que está presente um processo inflamatório marcado responsável pela perda de componentes do periodonto. Esta inflamação é induzida por bactérias gram negativas presentes na cavidade oral. Vários são os estudos que procuram identificar uma associação entre a doença periodontal e doenças cardiovasculares. Alguns desses estudos procuram determinar níveis plasmáticos de alguns factores de risco para doença cardiovascular em doentes com doença periodontal. Destaca-se o estudo de Buhlin k. et al (Buhlin,K.,et al 2009). Neste estudo foram comparados dois grupos : um com doença periodontal (68 pessoas) e outro composto por indivíduos sem doença periodontal (48 pessoas). Foram feitas colheitas de sangue nos dois grupos com o objectivo de determinar valores de colesterol total; HDL; níveis de PCR; haptoglobina; fibrinogénio; IL-1 β ; IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; IL-10; IL-18; interferon γ (IFN- γ); Factor de necrose tumoral α (FNT- α); IgA; IgG ; IgM. Também os níveis de glicose foram determinados, assim como anticorpos circulantes contra proteínas de stress inflamatório (Hsp60, micobactéria Hsp65). Todas as colheitas

foram analisadas ao mesmo tempo e em condições experimentais idênticas. Depois de analisadas as colheitas e estudados os dados obtidos pôde ser feita uma associação entre diversos factores de risco para doenças cardiovasculares e periodontite. Este estudo mostrou existir uma associação entre o nível de factores de risco relevantes para doença cardiovascular e periodontite, nomeadamente no que se refer a níveis de colesterol HDL, níveis de glicémia n sangue e valores de protina C reactiva.

A associação entre doença periodontal e níveis reduzidos de colesterol HDL é importante uma vez que a mortalidade e morbilidade em indivíduos com valores de colesterol HDL reduzidos (inferiores a 0,9 mmol/L) provou-se ser maior do que a observada em indivíduos com níveis de colesterol HDL superiores a 0,9 mmol/L. Este facto poderá relacionar-se com a libertação de lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e FNT- α) por inflamação crónica na região periodontal. Estas moléculas têm a capacidade de influenciar o metabolismo lipídico (Kebshull, M., et al, 2010). Os níveis de glicémia elevados foram encontrados no grupo de doentes com doença periodontal agressiva. Alguma bibliografia sugere uma associação entre a doença periodontal e diabetes, no entanto não surgiram ainda conclusões definidas. Níveis elevados de PCR, fibrinogénio e haptoglobina e linfócitos no grupo de estudo indicam que está presente uma inflamação sistémica. É sabido que níveis elevados de PCR influenciam o risco de doença cardiovascular, estando descritos níveis de PCR elevados em doentes com doença periodontal. A cronicidade que caracteriza a doença periodontal implica a presença crónica de níveis elevados PCR na circulação. Esta é considerada por muitos autores um importante factor de risco para doença cardiovascular (Kebshull, M., et al, 2010).

Os níveis de citocinas (IL-4, 5 e 10) alterados foram encontrados em diferentes estudos nos doentes com doença periodontal. Uma incapacidade, do hospedeiro, para resolver o processo

inflamatório tem sido sugerido como sendo uma hipótese que explique a evolução de gengivite para quadros mais graves de periodontite (Liu, J., et al ,2010).Esta hipótese é reforçada com estudos recentes que indicam que níveis circulantes de proteínas de stresse anti-inflamatório, Hsp 10 e Bip(gsp78), estão reduzidas em doentes com doença periodontal severa (Carrollo, C., et al, 2010).

Assim doentes com periodontite apresentam níveis aberrantes de alguns marcadores de risco para doença cardiovascular (Carrollo, C., et al, 2010), tais como: glicose, colesterol HDL e PCR (Berent, R.,et al, 2011). Estes poderão contribuir para um risco aumentado de doença cardiovascular em doentes com periodontite. Estes dados poderão, em parte, suportar a preposição de que existe uma associação entre estas duas patologias (Carrollo, C., et al, 2010; Liu, J., et al ,2010).

2-Periodontite e Ácidos gordos no plasma sanguíneo

Estudos epidemiológicos recentes (Ramirez-Tortosa,M.C.,et al,2010) têm identificado a doença periodontal como factor de risco para alterações aterogénicas em vasos sanguíneos e consequente evento vascular (isquémia , tromboembolia). Estudos de coorte demonstraram que a doença periodontal crónica está associada a disfunção endotelial e aterosclerose (Ramirez-Tortosa,M.C.,et al, 2010). Por outro lado, o estudo de diferentes casos controlo demonstrou que o tratamento intensivo da doença periodontal (periodontite crónica) resulta numa melhoria da hipercolesterolemia identificada em doentes crónicos com doença periodontal (Honda, T.,et al,2006;Buhlin, K.,2009; Ramirez-Tortosa,M.C.,et al,2010). No entanto os mecanismos moleculares que permitem esclarecer esta recente associação são ainda desconhecidos. Demonstrou-se que uma dieta rica em ácidos gordos monoinsaturados, em doentes com patologia vascular periférica e também em estudos de aterosclerose em

animais, tem efeito protector nas moléculas de colesterol LDL, prevenindo a sua oxidação. (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010). Ao mesmo tempo este tipo de dieta diminui a concentração de lípidos no plasma sanguíneo. Por outro lado uma dieta rica em ácidos gordos polinsaturados aumenta a susceptibilidade para a oxidação das moléculas de colesterol LDL, alterando também a composição de ácidos gordos da membrana celular (Honda, T., et al, 2010). Por sua vez esta alteração vai modelar a resposta à infecção, agressão e processos inflamatórios (Honda, T., et al, 2006; Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010;).

Estes factos revelam a influência que o metabolismo lipídico tem na patogénese da aterosclerose. Na doença periodontal o aumento de colesterol total no soro e as lipoproteínas de baixa densidade têm sido descritas como sendo comuns aos doentes com doença periodontal (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010). Assim como concentrações plasmáticas de colesterol HDL reduzidas e aumento de triglicérideos presentes em doentes com periodontite severa. Apenas alguns estudos associam a doença periodontal e ácidos gordos alterados. Alguns deles (estudos em animais) mostram que os ácidos gordos polinsaturados n-3 da dieta estarão envolvidos na reabsorção óssea nos alvéolos dentários após infecção por *Porphyromonas Gingivalis* (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010), assim como diminuirão os níveis de prostaglandinas E2 no tecido gengival.

Dos vários estudos destaca-se o de M.C. Ramirez-Tortosa et.al (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010), em que se procurou investigar a possível ligação entre periodontite e ácidos gordos /perfil lipídico no plasma . Neste estudo foram constituídos dois grupos, um saudável (grupo controlo) e outro constituído por doentes com doença periodontal. Foram ambos estudados exaustivamente e registada a sua alimentação. Fez-se colheita de sangue que foi analisado em iguais circunstâncias. Determinou-se níveis de glicémia; triglicérideos; colesterol total; Colesterol LDL e HDL e lipoproteínas VLDL. Também foi determinada a concentração de

Co-Enzima Q10 (oxidada, reduzida e total); vitamina E e FNT- α . Após análise estatística pôde observar-se no grupo de doentes diferenças significativas naqueles parâmetros plasmáticos. Encontravam-se aumentados os níveis de colesterol, triglicédeos, colesterol LDL e lipoproteína VLDL em comparação com grupo controlo. Com excepção para níveis de colesterol HDL que estavam diminuídos no grupo de estudo em comparação com o grupo controlo (Ramirez-Tortosa,M.C.,et al,2010).

O stresse oxidativo foi determinado no plasma através da medição de valores de vitamina E e Co-Enzima Q10, estando estas muito aumentadas em doentes com doença periodontal. Do mesmo modo o grupo de estudo apresentou níveis elevados de FNT- α no plasma (Ramirez-Tortosa,M.C.,et al,2010).

Os ácidos gordos saturados, polinsaturados e monoinsaturados assim como o total de ácidos gordos estavam significativamente aumentados no grupo de doentes com doença periodontal, sendo estas alterações estatisticamente significativas ($P < 0,05$) (Ramirez-Tortosa,M.C.,et al,2010). É sabido que doenças cardiovasculares constituem uma das principais causas de morte em todo o mundo, a doença periodontal integra um grupo de doenças inflamatórias crónicas caracterizada pela perda de tecido de suporte dentário. Ora os dados recolhidos em diferentes estudos (Ramirez-Tortosa,M.C.,et al,2010) demonstram que existe uma associação entre doença periodontal (periodontite) e o perfil lipídico destes doentes. Estes resultados estão em concordância com os de um estudo realizado por F. D`aiuto et.al (D`aiuto,T.,et al,2006), segundo este a periodontite estará associada ao aumento de lípidos plasmáticos pró-aterogénicos. No estudo de K.Buhlin et.al (Buhlin,K.,et al,2006) dados semelhantes foram encontrados.

A alimentação pode influenciar a resposta do sistema imunitário e determinar uma maior susceptibilidade das lipoproteínas para fenómenos de oxidação molecular, afectando a

activação de moléculas de adesão celular e outros factores inflamatórios (Schackuc, V., et al, 2007; Renvert, S., et al, 2010).

Os ácidos gordos são precursores de mediadores de inflamação como os eicosanoides (Buhlin, K., et al, 2006; Schackuc, V., et al, 2007; Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010;) que são responsáveis por regular a produção de citocinas inflamatórias e a expressão de genes major de inflamação. No estudo de M.C. Ramirez (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010) o ácido gordo polinsaturado N-6 (araquidónico e linoleico) estavam muito aumentados no grupo de doentes e praticamente normais no grupo controlo. Este perfil lipídico aumenta o risco para doença cardiovascular e pode, por sua vez, ser responsável pelos valores de FNT- α encontrados neste grupo de doentes (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010). Estes resultados estão de acordo com os dados obtidos no estudo de A.H. Lichtenstein (Lichtenstein, A.H., et al, 2003). A doença periodontal está associada na sua fisiopatologia à elevação do FNT- α (marcador de inflamação), o estudo de M.C. Ramirez demonstrou existir um aumento FNT- α no grupo de estudo composto por doentes com doença periodontal e não no grupo de controlo. Dados estes também corroborados pelo estudo de F. Yun et al (Yun, F., et al, 2007).

As moléculas de adesão celular solúveis (S-VCAM-1) têm um papel importante na patogénese da aterosclerose. Doentes com doença periodontal têm valores elevados destas moléculas, dados estes confirmados em diferentes estudos (Pischron, N., et al, 2007; Schenkein, M.A., et al, 2007).

A maior correlação encontrada entre ácidos gordos saturados, triglicédeos, colesterol LDL e Co-Enzima Q10 e doença periodontal levam a concluir que existe forte associação entre estes e um aumento dos factores de risco metabólicos para doenças cardiovasculares (Ramirez-Tortosa, M.C., et al, 2010). Estes diferentes estudos tornam-se relevantes se pensarmos que alterações no perfil lipídico poderão diminuir o risco para doenças

cardiovasculares em doentes com doença periodontal (Joshipura Kaumudi, B.D.S.,et al,2009).

3-Papel de bactérias da cavidade oral em doenças cardiovasculares –mecanismos moleculares

A bactéria *Porphyromona gengivalis* tem sido descrita como estando envolvida na etiopatogenia de doenças sistémicas com aumento de citocinas circulantes. Por outro lado agentes patogénicos como *Porphyromonas Gengivalis* foram detectados em lesões de válvulas cardíacas e em placas aterogénicas.(Iwai, T., et al,2009 ; Nakano, K.,et al,2009). É sabido que a doença periodontal tem como causa principal a presença de placa periodontopatogénica. Esta é responsável pela libertação contínua de toxinas e estas desencadeiam uma resposta inflamatória crónica com conseqüente lesão do tecido de suporte dentário. Surgiram várias evidências (Iwai, T.,et al,2009; Nakano, K.,et al,2009) que indicam que bactérias gram negativas específicas da placa periodontopatogénica têm um importante papel na progressão da doença. Segundo Hiroaki (Horoaki, I., Atsu, A.,2010) três espécies bacterianas da cavidade oral são consideradas como sendo responsáveis por lesões iniciais e progressão da doença periodontal. São elas a *Porphyromonas Gengivalis*, *Treponema denticola* e *Tamerella forsythia*.

Na cavidade oral o sistema imunitário inato é responsável por limitar a disseminação de uma infecção bacteriana, mantendo intacto o epitélio do tecido gengival. (Milward, M.R.,et al,2007; Horoaki, I., Atsu, A.,2010;). No entanto, à medida que a doença periodontal progride o epitélio torna-se ulcerado com conseqüente exposição de tecido conjuntivo e capilares sanguíneos à placa periodontopatogénica. Esta ulceração facilita a entrada directa de microorganismos na circulação durante a mastigação ou escovagem dos dentes. Esta via de

disseminação hematogénica pensa-se ser uma importante causa na associação entre doença periodontal e doenças sistémicas (Milward, M.R., et al, 2007; Horoaki, I., Atsu, A., 2010).

Por outro lado, têm sido descritos leucócitos polimorfonucleares periféricos hiper-reactivos em doentes com doença periodontal. Estes induzem maior libertação de moléculas oxigénio-reactivas e protéases específicas destas células imunitárias. Também nestes doentes os níveis de marcadores de inflamação estão aumentados e as defesas anti-oxidantes parecem estar comprometidas (Chaple, I.L., et al, 2007). Uma edição recente sobre periodontite e aterosclerose do American Journal of Cardiology e do Journal of Periodontology referiu que existe uma relação entre periodontite e aterosclerose (Friedwald, V.E., et al, 2009 ; Friedwald, V.E., et al, 2009). O DNA de bactérias periodontopatogénicas como *Porphyromonas Gingivalis*, *Treponema Denticola*, *Tannerella Forsythia*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* e *Campylobacter Rectus* foram detectados em amostras de placas de aterosclerose removidas de artérias coronárias estenosadas em doentes com doença periodontal. Na parede de artérias com aneurisma e em trombos arteriais também foi encontrado material genético destas bactérias (Iwai, T., et al, 2005). No estudo de K. Nakanok, (Nakano, K., et al, 2009), doentes com doença de Buerger tinham Ig G aumentada contra *Porphyromonas Gingivalis*, *Treponema Denticola* e *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*. No estudo de K. Ishiharak, (Ishiharak, K., et al, 2004), a concentração de ADN bacteriano de *Porphyromonas Gingivalis* em placas de aterosclerose, em coronárias de doentes com doença periodontal severa, era significativamente maior do que o que foi encontrado em doentes com doença periodontal moderada.

Estes diferentes estudos demonstraram que a *Porphyromonas Gingivalis* pode penetrar facilmente nos tecidos gengivais, entrar na corrente sanguínea e assim desempenhar um papel directo /indirecto na aterosclerose. (Ishiharak, K., et al, 2004) Recentemente foi também

descoberto que lipoproteínas de baixa densidade conseguem ligar-se a proteínas específicas da *Porphyromonas Gingivalis* (Ishiharak, K., et al, 2004). Esta agregação pensa-se estar relacionada com a activação de macrófagos envolvidos na génese de “foam cells” – células precursoras de placa aterogénica. (Kuramitsu H.K., et al, 2005). Esta descoberta indica a existência de um possível mecanismo pelo qual a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* poderá aumentar risco de formação de placas aterogénicas. Fica assim demonstrado que existem mecanismos independentes envolvidos na patologia vascular associada a bactérias da cavidade oral (Ishiharak, K., et al, 2004; Kuramitsu H.K., et al, 2005). Caminha-se, assim, para uma relação causa/efeito entre doença periodontal e doenças cardiovasculares cada vez mais fortalecida por dados epidemiológicos (Joshi-pura Kaumudi, B.D.S., et al, 2009). Permitindo, ao mesmo tempo que se estabelece esta relação, pensar em formas terapêuticas adequadas a esta nova realidade.

4-Detecção quantitativa de bactérias da placa periodontopatogénica em placas de aterosclerose

O desenvolvimento de placas ateromatosas resulta de lesões de células do endotélio vascular e da manutenção de reacções inflamatórias na parede do mesmo. Estudos têm demonstrado que doenças cardiovasculares e doença periodontal estão associadas, mas também a própria higiene oral e o estado em que se encontra o tecido gengival foi relacionado com ocorrência de enfarte agudo do miocárdio (Gaetti-Jardim, E., et al, 2009). No estabelecimento de uma relação entre estas duas patologias o tecido periodontal foi identificado como sendo a fonte de mediadores inflamatórios (Gaetti-Jardim, E., et al, 2009). Uma vez que “fornece” microorganismos disseminados por via sanguínea. Nos últimos anos alguns estudos têm identificado a bactéria *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Prevotella Intermedia*,

Prevotella Nigrescens , *Porphyromonas Gingivalis* e *Tannerella Forsythia* em tecido periodontal inflamado.(Gaetti-Jardim, E.,et al,2009; Aimetti, M.,et al,2007).

O estudo de Elerson Gaetti-Jardim et al , (Gaetti-Jardim, E.,et al,2009), procurou identificar estes microorganismos em placas de aterosclerose de artérias coronárias de doentes com doença periodontal crónica. Neste trabalho o grupo de estudo incluía doentes com doença periodontal crónica e doença cardiovascular bem estudadas e documentadas (Gaetti-Jardim, E.,et al,2009). O grupo de controlo era composto por doentes com doença cardiovascular mas sem doença periodontal. Foram feitas colheitas de amostras de placas ateromatosas de artérias coronárias em doentes submetidos a cirurgia. Procedeu-se à extracção de DNA (por método PCR para análise quantitativa) e os dados foram analisados estatisticamente por programa informático (Software SPSS, versão e3). Em doentes com doença periodontal foi detectado DNA de microorganismos em 92,3% a 94,9 % das placas aterogénicas analisadas. Cerca de 47,3% pertencia a DNA de bactérias periodontopatogénicas, sendo o DNA de *Porphyromonas Gingivalis* identificado em 18,8% do DNA encontrado nas amostras. No entanto, no grupo de controlo, foi identificado DNA bacteriano em 80% das placas de aterogénese estudadas. Neste grupo a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* foi o único microorganismo identificado (Gaetti-Jardim, E.,et al,2009). Neste estudo os microorganismos prevalentes foram a *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Prevotella Intermedia*, e *Porphyromonas Gingivalis*. Importa referir que na maioria das amostras do grupo de estudo foram identificados nos ateromas mais do que um tipo de bactérias. A presença de bactérias periodontogénicas em placas de ateromas de artérias coronárias estará associada ao conceito de que estas bactérias têm a capacidade de invadir células do endotélio vascular, induzindo inflamação vascular crónica (Gaetti-Jardim, E.,et al,2009). Sabe-se também que estas bactérias e outros anaeróbios presentes na cavidade oral têm a capacidade de degradar

imunoglobulinas do sistema imunitário. Conseguindo, assim, prevenir a acção do sistema complemento (Aimetti, M., et al, 2007). Estas mesmas bactérias podem, ainda, produzir endotoxinas e exotoxinas que poderão explicar como estes microorganismos conseguem manter a sua viabilidade no hospedeiro (ser humano). O facto de se ter identificado os agentes patogénicos *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Prevotella Intermedia*, *Porphyromonas Gingivalis* como sendo os mais frequentes permite estabelecer uma associação mais forte entre doença periodontal e doença cardiovascular. Isto porque são estes os agentes biológicos mais frequentemente encontrados em doentes com doença periodontal crónica e cardiovascular.

Importa também referir que a presença de DNA bacteriano de mais do que uma espécie no ateroma poderá ser relevante na progressão da aterosclerose. Dados de estudos imunológicos (Gaetti-Jardim, E., et al, 2009) sugerem que a associação de três ou mais microorganismos diferentes pode ser epidemiologicamente significativo.

O conhecimento e a identificação das diferentes bactérias nos ateromas em doentes com doença periodontal crónica torna-se relevante no que refere à prevenção de patologia cardiovascular. Uma vez que esta aparenta ser desencadeada, em parte, por bactérias periodontopatogénicas.

5- Interferão-gama na etiologia da aterosclerose e periodontite

Nos últimos anos várias foram as investigações sobre o potencial patogénico dos agentes da doença periodontal. O estudo de E.Szymaniak (Gaetti-Jardim, E., et al, 2009), considera que a doença periodontal é um factor de risco para doenças cardiovasculares, e contribui para o desenvolvimento de aterosclerose, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, endocardite infecciosa, hipertensão e flebites. O estudo de risco de aterosclerose nas

comunidades (ARIC Study) revelou uma relação entre a severidade das lesões periodontais e a estenose de artérias carótidas (Niedzielska, I., Cierpka S.,2010). Um estudo de Kanopka ,(Kanopka, T.,2003), demonstrou que o início da agregação plaquetar por proteína de agregação plaquetar ,expressa na superfície celular de *Streptococcus Sanguinis*, seria um dos mecanismos que promovem o desenvolvimento de aterosclerose. O mesmo facto foi documentado por Herzberg, (Herzberg, M.,et al,1996), observou que a mesma substância poderia ser produzida pela bactéria *Porphyromonas Gingivalis*. Também Kuruamitsu, (Kuramitsu, H.K.,et al,2001),demonstrou que a *Porphyromonas Gingivalis* era capaz de aumentar a actividade de NADH-oxidase. Esta, por sua vez, estaria implicada na oxidação de lipoproteínas de baixa densidade para a forma oxidada de LDL aterogénica (oxi-LDL).

Os mediadores inflamatórios libertados por células do sistema imunitário têm um papel relevante nas lesões da parede vascular do endotélio (Niedzielska, I.,et al,2010). Endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos) ligam-se a receptores CD14 de monócitos , macrófagos e células do endotélio vascular(Behele, J.H,et al,2009). O estudo de Hajishengahis (Hajishengahis, G.,et al,2002) descobriu que os receptores “toll-like” (TLR`s) presentes na superfície celular de células do sistema imunitário como macrófagos, monócitos e granulócitos têm um papel importante na transdução de sinais inflamatórios. Estes receptores reconhecem endotoxinas bacterianas, iniciam uma sinalização intercelular mediando a transcrição de um factor responsável pela libertação de citocinas pró-inflamatórias e de pró-agregação plaquetar. São eles : a PGE₂, Il-1, Il-2 e FNT- α . Estes factores activam a cascata do ácido araquidónico e iniciam a síntese de mais agentes pró-trombóticos como os leucotrienos (LTB₄ e LTC₄) pelos eritrócitos e granulócitos e ainda prostaglandinas por leucócitos (Niedzielska, I.,et al,2010).

Uma questão que se tem colocado diz respeito à hipótese de ser ou não possível identificar o “gatilho” que desencadeia a sequência de eventos ateroscleróticos na presença de doença periodontal. O papel do interferão gama foi estudado por Niedzielska, (Niedzielska, I., Cierpka S.,2010). Neste trabalho foram constituídos dois grupos, um , o de estudo, formado por doentes com doença periodontal e patologia cardiovascular, nomeadamente aterosclerose estudada e classificada. O outro, o de controlo, composto por indivíduos com doença periodontal mas sem doença cardiovascular, sendo a presença desta um factor de exclusão (Niedzielska, I., Cierpka S.,2010). Ambos os grupos foram estudados , foi recolhido material da região periodontal assim como material da placa de ateroma. A expressão de interferão $\gamma 1$, interferão $\gamma R1$ e $R2$ no tecido inflamatório e placa aterogénica foi analisada por método de PCR (qRT). Foram escolhidas sequências específicas do genoma humano para estudo, os “primers” de sequência específica foram obtidos para a detecção de:

INF- γ -F ; INF- γ -R; INFGR-1F ; INFGR-1R ; INFGR-2F ; INFGR-2R.

Foi encontrado material genético para INF γ (INFGR-1R) nas placas ateromatosas e no tecido inflamatório periodontal (Niedzielska, I., Cierpka S.,2010). Estes achados eram significativamente maiores no grupo de estudo em comparação com o grupo controlo. Os resultados mostram o interferão gama diminuído e aumento de suas sub-unidades de receptores activados em doentes com aterosclerose e doença periodontal. Quanto à expressão de INF γ nas placas de aterosclerose e tecidos de granulação estava muito aumentada no grupo de estudo. Esta relação não se verificou no grupo de controlo. Assim um mecanismo de acção similar pode existir na doença periodontal e na aterosclerose. Sugere-se que as vias inflamatórias pelas quais estas patologias se desenvolvem serão as mesmas.

A aterosclerose é considerada uma forma de inflamação crónica controlada por um complexo sistema de sinalização intercelular. O INF- γ é parte importante no fenómeno de pró-

inflamação presente de modo significativo em placas de aterosclerose. Regula a função e propriedades de todos os tipos de células na parede vascular (Niedzielska, I., Cierpka S.,2010).

Um estudo de Honda et al , (Honda, T.,et al,2006) ,revelou que mediadores inflamatórios como a IL-1 β , INF- γ e receptor activador de FNT- κ tendem a ser mais elevados na periodontite.

A doença periodontal é caracterizada, entre outras coisas, por acumulação de células inflamatórias no tecido periodontal e gengival. Leucócitos têm um papel major na resposta do organismo à *Porphyromonas Gingivalis* , agente de periodontite crónica(Behele, J.H,et al,2009). A secreção de níveis elevados de mediadores inflamatórios por leucócitos (citocinas e prostaglandinas) ,acredita-se , contribui para a lesão de tecido periodontal,(Bodet, C.,et al,2006).

6-Inflamação induzida por agentes patogénicos em locais distantes da infecção na cavidade oral- persistência bacteriana

A infecção por *Porphyromonas Gingivalis* é caracterizada pela indução de uma resposta inflamatória crónica. Esta inflamação é inicialmente local e resulta na destruição da estrutura óssea da cavidade oral, em casos de maior gravidade.

Várias evidências têm sido demonstradas no sentido de provar o papel da *Porphyromonas Gingivalis* como factor de risco para várias doenças sistémicas como a diabetes, parto pré-termo, acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares (aterosclerótica), (Hayashi, C.,et al,2010). Tem-se demonstrado que a infecção por *Porphyromonas Gingivalis* poderá estimular a actividade celular com consequente resposta inflamatória, semelhante à encontrada no processo inflamatório típico da aterosclerose (Hayashi, C.,et al,2010). Estudos

em animais foram realizados para examinar a capacidade da *Porphyromonas Gingivalis* na estimulação da inflamação crónica associada à acumulação de placa aterosclerótica (Hayashi, C.,et al,2010). Vários são os mecanismos possíveis e estudados através dos quais bactérias da cavidade oral poderão induzir e manter um estado de inflamação crónica em locais distantes da infecção na cavidade oral, (Hayashi, C.,et al,2010). No ser humano a inflamação local por *Porphyromonas Gingivalis* inicia-se no endotélio vascular da cavidade oral. Durante a fase activa da doença periodontal existe um processo dominado por neutrófilos que é alterado para infiltração celular por monócitos e linfócitos , responsáveis por lesões crónicas(Hayashi, C.,et al,2010 ; Akira, S.,et al,2006). Os macrófagos em tecidos inflamados aceleram a reabsorção óssea através da produção de citocinas pró-inflamatórias (Adamopoulos , I.E.,et al,2006). Vários são os mediadores pró-inflamatórios expressos em lesões do tecido periodontal na doença periodontal. Alguns deles são encontrados na circulação sistémica.

6.a) Complicações sistémicas e a inflamação crónica por *Porphyromonas Gingivalis*

Nos últimos três a quatro anos conseguiu-se demonstrar que a *Porphyromonas Gingivalis* pode ser considerada um factor de risco para variadas doenças sistémicas incluindo a doença cardiovascular aterogénica (Genco,1996;Marrison et al,1999; Genco et al, 2002; Hayashi, C.,rt al,2010). Estudos epidemiológicos sobre infecções da cavidade oral e doença vascular revelaram que existia uma associação entre agentes periodontopatogénicos e aterosclerose sub-clínica (Desvarieux et al , 2005). Várias características da doença periodontal como hemorragia gengival, perda do ligamento periodontal, redução no número de dentes e dados radiográficos têm sido relacionados com uma disfunção endotelial , estenose aórtica e aterosclerose coronária(Hayashi, C.,rt al,2010; Amar, S.,et al,2003).

Outros estudos mostram que a abordagem terapêutica da doença periodontal realizada atempadamente pode associar-se a uma melhoria da disfunção endotelial (Tsioufis, C.,et al,2010).

6.b) Modelos animais de aterosclerose induzida por *Porphyromonas Gingivalis*

A inflamação tem um papel importante na génese e progressão da aterosclerose. Vários modelos animais têm sido utilizados para examinar a capacidade que a *Porphyromonas Gingivalis* tem na activação da resposta inflamatória associada a aterosclerose (Hayashi, C.,rt al,2010; Akira, S.,et al,2006). Estudos em animais demonstraram que a *Porphyromonas Gingivalis* tem a capacidade de provocar uma maior fragilidade na íntima da parede vascular, tornando-a mais fina e menos resistente. Acelerando assim o processo de formação da placa aterosclerótica (Hayashi, C.,rt al,2010).

Um estudo em particular (Li et al,2002) (Hayashi, C.,rt al,2010) utilizou ratos portadores de uma deficiência numa lipoproteína (a APO E-/-) e “doentes “ com dislipidémia. Estes animais foram contaminados com *Porphyromonas Gingivalis* através de uma injeção na veia da cauda (Hayashi, C.,et al,2010). Ficou demonstrado que esta contaminação acelerou o processo de aterosclerose nas artérias destes animais. A invasão vascular de que a *Porphyromonas Gingivalis* é um factor importante no processo que leva à formação de ateroma. No estudo referido anteriormente demonstrou-se também que ratos infectados com *Porphyromonas Gingivalis* expressaram níveis elevados de macrófagos nas lesões inflamatórias. Do mesmo modo também a expressão de moléculas de adesão inter-celular estavam aumentadas, assim como receptor 2 e 4 (TLR2 E TLR4) (Amar, S.,et al,2003; Hayashi, C.,et al,2010).

6.c) Vias de inflamação mediadas por receptores TLR e inflamação in vivo por *Porphyromonas Gingivalis*

A activação de citocinas pró-inflamatórias ocorre, em parte, através de receptores TLR (Hayashi, C., et al, 2010). Estes fazem parte de uma família de receptores de reconhecimento da imunidade inata. Eles conseguem detectar padrões microbiológicos conservados e ligandos endógenos. Têm um papel importante na imunidade inata sinalizando e iniciando respostas inflamatórias. A ligação destes receptores inicia a activação de vários factores de transcrição, incluindo o factor nuclear – kB. Este resulta na expressão de uma matriz de genes inflamatórios (Hayashi, C., et al, 2010). Estudos recentes revelaram que, no ser humano, polimorfismos em genes que codificam receptores TLR estão associados a aterosclerose (Hayashi, C., et al, 2010). Outros estudos, em animais, utilizando ratos com dislipidémia mostraram que receptores TLR2, TLR4 e factor My D88 (sinaliza diferenciação mieloide) e um receptor associado a quinase 4 da interleucina 1 são factores de progressão de aterosclerose (Hayashi, C., et al, 2010; Amar, S., et al, 2003). Conseguiu-se demonstrar que o receptor TLR2 contribui para a indução de respostas pró-inflamatórias nas lesões de aterosclerose na sequência de infecção por *Porphyromonas Gingivalis*. A infecção por esta bactéria, em ratos (com receptores TLR 2), induz a acumulação de macrófagos, mediadores inflamatórios (CD 4), interferão gama e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β ; Il-6 e FNT- α) nas lesões ateroscleróticas (Hayashi, C., et al, 2010; Amar, S., et al, 2003) .

A expressão destes marcadores inflamatórios foi muito reduzida em ratos sem receptores TLR2. A infecção por *Porphyromonas Gingivalis*, resulta assim em grandes diferenças nos níveis de mediadores inflamatórios identificados nas placas de aterosclerose em comparação com níveis dos mesmos marcadores encontrados no soro (Hayashi, C., et al, 2010; Amar, S., et

al,2003). A ausência de receptores TLR 2 resultará numa diminuição de aterosclerose como consequência da infecção por *Porphyromonas Gingivalis* (Hayashi, C.,et al,2010).

6.d) Especificidade patogénica na indução de Inflamação crónica e aterosclerose

Vários estudos têm sido realizados com a intenção de determinar se a infecção crónica e a inflamação sistémica serão ou não suficientes para desencadear um processo aterosclerótico. Estes foram realizados em animais contaminados com *Porphyromonas Gingivalis*. (Hayashi, C.,et al,2010) A perda de tecido ósseo alveolar observou-se em ratos contaminados. Uma avaliação ao plasma destes animais revelou níveis elevados de imunoglobulinas específicas (IgG) contra *Porphyromonas Gingivalis*. Estes dados foram encontrados em ratos contaminados com *Porphyromonas Gingivalis* mas foram negativos em animais pertencentes ao grupo de controlo (sem contaminação). O mesmo estudo (Hayashi, C.,et al,2010) revelou que os mesmos animais, com imunoglobulinas positivas, apresentavam placas ateroscleróticas ,na artéria aorta , em número muito superior do que aquele que foi encontrado em artérias dos ratos do grupo controlo. Este dado indica que poderá existir uma especificidade bacteriana na infecção crónica , estando esta mesma especificidade associada a uma aceleração no desenvolvimento do processo aterosclerótico (Amar, S.,et al,2003; Hayashi, C.,et al,2010).Outros marcadores de inflamação foram encontrados nos ratos contaminados com *Porphyromonas Gingivalis* , foram eles a elevação de citocinas nomeadamente a IL-1 β . Estando esta associada, em diferentes estudos, a um mecanismo mais acelerado de aterosclerose.

6.e) *Porphyromonas Gingivalis* como indutora de cascatas de sinalização de processos inflamatórios

Porphyromonas Gingivalis e os seus antigénios induzem uma forte resposta inflamatória em várias células hospedeiras e usam receptores TLR2 e TLR 4 como forma de sinalização (Hayashi, C.,et al,2010).

Lipopolissacarídeos (lípidos de superfície celular) da bactéria *Porphyromonas Gingivalis* têm sido implicados em diferentes estudos (Hayashi, C.,et al,2010;46;40) como sendo responsáveis pela activação de células do sistema imunitário. As proteínas das fimbrias major e minor desta bactéria induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias e utilizam ao receptores TLR2 e TLR4 nesta indução. Segundo o estudo de Hayashi C (2010), a infecção bacteriana funciona como mediadora de resposta inflamatória que envolve vias específicas do sistema imunitário, (Hayashi, C.,et al,2010).

6.f) Persistência da *Porphyromonas Gingivalis* e inflamação em células dendríticas do sistema imunitário

As células dendríticas foram localizadas na porta de entrada da infecção de tecido periodontal, (Hayashi, C.,et al,2010). Estas interagem de início com *Porphyromonas Gingivalis* na mucosa oral. Estas células têm um papel molecular crucial na determinação da natureza de reacções imunitárias, estando em sintonia com o equilíbrio entre a “tolerância imunitária” e indução de inflamação.

Vários estudos estabelecem que a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* pode sobreviver e replicar-se no interior de células dendríticas do sistema imunitário. Bactérias *Porphyromonas Gingivalis* com fimbrias major são mais eficientes no processo que leva à entrada destas bactérias no interior de células dendríticas do sistema imunitário. Assim são mais eficientes

na indução de inflamação mediada por células linfáticas T-Helper. A bactéria *Porphyromonas Gingivalis* liga-se a uma molécula de adesão celular designada “DC-SIGN” e estabelece esta ligação via proteínas que compõem as suas fímbrias minor. Consegue assim entrar nas células dendríticas onde permanece em vesículas. Segundo os autores Hayashi C. et al (Hayashi, C.,et al,2010) será através desta célula que a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* se transfere para lesões ateroscleróticas.

6.g) *Porphyromonas Gingivalis* e ativação plaquetar

A agregação plaquetar é importante na formação de placa de aterosclerose. A expressão de receptores TLRs funcionais em plaquetas permite supor que existe um mecanismo pelo qual as plaquetas interagem com as bactérias. O estudo de Hayashi C. et al (3 Hayashi, C.,et al,2010) através de experiências com animais contaminados com *Porphyromonas Gingivalis* demonstrou haver indução de uma resposta pró- inflamatória dependente de plaquetas. Esta resposta era significativamente reduzida em ratos com déficie selecionado e controlado de receptores TLR2(Hayashi, C.,et al,2010). O papel das fímbrias da *Porphyromonas Gingivalis* na agregação plaquetar induzida por agressão desta bactéria foi também confirmada usando estudos com plaquetas de origem humana (Hayashi, C.,et al,2010).

A agregação plaquetar aumentada foi observada quando se procedeu à incubação de plaquetas com *Porphyromonas Gingivalis* da estirpe natural/ selvagem. O mesmo não aconteceu com *Porphyromonas Gingivalis* mutante sem fímbrias. Demonstrou-se assim que a *Porphyromonas Gingivalis* da estirpe natural foi capaz de induzir agregação de plaquetas humanas. A capacidade desta bactéria induzir a agregação de plaquetas, estimulada pelas suas fímbrias, poderá ser parte importante na etiologia da aterosclerose por inflamação mediada por *Porphyromonas Gingivalis* (Hayashi, C.,et al,2010).

Estudos ainda muito recentes e em fase ainda de aperfeiçoamento de métodos sugerem que também as plaquetas possam funcionar como transportadoras de *Porphyromonas Gingivalis* para o ateroma do endotélio vascular (Hayashi, C.,et al,2010).

6.h) *Porphyromonas Gingivalis* e inflamação em células endoteliais

A inflamação crónica local e à distância associadas a *Porphyromonas Gingivalis* têm início no endotélio vascular. Provou-se que esta bactéria invade as células endoteliais, onde se replica , e induz uma resposta inflamatória(Hayashi, C.,et al,2010; Amar, S.,et al,2003; Berent, R.,et al,2011). A *Porphyromonas Gingivalis* foi identificada em diferentes investigações nas células endoteliais de artérias coronárias. Sendo encontrada em vesículas, os auto-fagossomas. Pensa-se que esta bactéria poderá utilizar componentes da via celular de auto-fagocitose como forma de sobreviver no interior das células do endotélio vascular. Outros estudos mostraram que a *Porphyromonas Gingivalis* poderá ter a capacidade de regular genes de células hospedeiras no endotélio da artéria aorta(Amar,S.,et al,2003; Hayashi, C.,et al,2010). A bactéria *Porphyromonas Gingivalis* também será responsável por aumentar a adesão de leucócitos mononucleares ao endotélio aórtico humano. O estudo de Hayashi C. et al (Hayashi, C.,et al,2010) mostrou que a *Porphyromonas Gingivalis* induz uma resposta mediada por IL-1 β dependente da invasão celular por esta bactéria. Ou seja, só haveria IL-1 β quando havia esta bactéria (Amar, S.,et al,2003; Berent, R.,et al,2011).

Este estudo demonstrou ainda que *Porphyromonas Gingivalis* poderá modificar os níveis de receptores TLRs expressos na superfície de células do endotélio aórtico (Hayashi, C.,et al,2010).

6.i) *Porphyromonas Gingivalis* e inflamação em células do sistema imunitário

Os monócitos são espécies celulares presentes em lesões periodontais crônicas e desempenham um papel importante na aterosclerose (Hayashi, C., et al, 2010; Akira, S., et al, 2006). Estudos de expressão genética revelaram que os macrófagos respondem de forma diferente à *Porphyromonas Gingivalis* “in vivo” do que quando respondem perante componentes da superfície celular desta bactéria (lípidos de superfície). A estimulação inflamatória desencadeada pela *Porphyromonas Gingivalis* no ser humano e em estudos com animais leva a uma expressão mais acentuada de:

- FNT- α
- Il-1 β
- MCP-1
- Il-6
- IL-8
- Oxido nítrico e prostaglandina E2

Como referido anteriormente, é através da ligação desta bactéria ao receptor TLR2 e TLR4, na superfície de monócitos, que o mecanismo de sobrevivência, replicação e indução de inflamação se desencadeia. Este dado ficou esclarecido em diferentes estudos que revelaram uma taxa de sobrevivência muito reduzida da *Porphyromonas Gingivalis* em macrófagos sem receptores TLRs (Amar, S., et al, 2003; Hayashi, C., et al, 2010).

A inflamação em macrófagos por esta bactéria contribui para a formação de “foam cells”, estas são células primárias que fazem parte da constituição da placa de aterosclerose. A acumulação de macrófagos na parede do endotélio arterial é o primeiro passo para a progressão e crescimento do ateroma e deste para a formação de placas de aterosclerose, que

eventualmente se tornarão instáveis. Apresentando, em último caso, risco para doença cardiovascular oclusiva.

6.j) Disseminação e inflamação por *Porphyromonas Gingivalis*

Segundo Hayashi C. et al 2010, (Hayashi, C.,et al,2010), a diferença entre saúde periodontal e doença periodontal envolve uma série de eventos que vão desde a colonização por *Porphyromonas Gingivalis* no tecido periodontal ao desenvolvimento do processo inflamatório que leva à doença periodontal.

Existem dois mecanismos que permitem explicar como a infecção oral via *Porphyromonas Gingivalis* pode induzir inflamação em locais distantes da cavidade oral(Hayashi, C.,et al,2010). O primeiro defende que a *Porphyromonas Gingivalis* consegue disseminar-se por via hemática ou linfática. Por esta via interage com plaquetas e células do endotélio vascular.

Liga-se ao endotélio vascular via fímbrias major e minor através de receptores específicos (CAM; TLRs; CD36). O endotélio infectado responde com a produção de citocinas e moléculas de superfície(Hayashi, C.,et al,2010 ; Akira, S.,et al,2006). Na intima do vaso arterial a bactéria e os seus antígenos funcionam como “gatilho” que desencadeia a activação de células do sistema imunitário. Em particular células que estão envolvidas na fase precoce da inflamação que leva à formação de placas de aterosclerose e seu crescimento no endotélio vascular (Hayashi, C.,et al,2010).

O segundo mecanismo, defende que a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* entra no sistema imunitário através da invasão de monócitos, macrófagos e células dendríticas aquando da lesão na mucosa da cavidade oral. Estas células transportam depois tecidos inflamados da cavidade oral e entram na circulação sanguínea (Hayashi, C.,et al,2010) localizam e, por mecanismos de diapedese, atingem a íntima da parede vascular do endotélio. Epitélio este já

ativado por inflamação associada a aterosclerose. O papel destas células, em particular das células dendríticas, na gênese da aterosclerose não está ainda clarificado. No entanto, diferentes estudos, revelaram que doentes com doença periodontal crónica apresentavam infiltrados inflamatórios muito ricos neste tipo de células (Akira, S., et al, 2006).

As células do sistema imunitário activadas pela *Porphyromonas Gingivalis* levam também a alterações em lipoproteínas de baixa densidade da sua forma normal para a sua forma oxidada. Estas serão depois fagocitadas por macrófagos levando à formação das “foam cells” (Hayashi, C., et al, 2010). Estas lesões ateroscleróticas progridem, desenvolvem-se e podem desencadear fenómenos trombóticos (Hayashi, C., et al, 2010; Hayashi, C., et al, 2010).

No entanto, várias questões permanecem, ainda, por esclarecer com maior certeza:

Será que a *Porphyromonas Gingivalis* se dissemina mesmo para a placa aterogénica?

Que estratégias permitem que a *Porphyromonas Gingivalis* escape ao sistema imunitário.

7-Será que o tratamento da doença periodontal diminui o risco para doenças sistémicas?

É sabido que a doença periodontal pode ser tratada por diferentes abordagens: desde a prática de uma boa higiene oral simples ao desbridamento de lesões por profissionais passando pelo recurso a antibioterapia ou cirurgia periodontal. O tratamento tem sempre em vista o controlo local das lesões da doença periodontal, com especial atenção para a destruição do ligamento periodontal por mecanismos inflamatórios induzidos por bactérias da placa periodontopatogénica (Scannapieco, F., Dasanayake, A., 2010).

Mas será que o tratamento eficaz da doença periodontal poderá prevenir ou diminuir o risco de para desenvolvimento de doenças sistémicas? Vários estudos indicam que o tratamento desta doença poderá reduzir a agressão provocada por bactérias da placa

periodontopatogénica (Buhlin, K., et al, 2009; Scannapieco, F., Dasanayake, A., 2010) e assim diminuir a inflamação, com a consequente redução de aterosclerose.

O estudo de Buhlin K. et al (Buhlin, K., et al, 2009) refere que poderá existir uma relação entre o controlo da inflamação na doença periodontal e a diminuição dos factores de risco para doença cardiovascular nestes doentes. Entre eles, destaca-se neste estudo a hiperglicemia e dislipidémia. Também no trabalho de Buhlin K. et al (Buhlin, K., et al, 2009) foi estudado o efeito que o tratamento desta doença poderá ter nos níveis de citocinas plasmáticas. Foram estudados doentes com doença periodontal severa mas sem outra patologia associada. Depois de estudados e identificadas todas as lesões típicas de doença periodontal, foram submetidos a tratamento. Este incluía actos que iam da extracção dentária em dentes sem hipótese de recuperação a informações acerca de práticas de boa higiene oral. Os doentes foram seguidos em consultas seriadas (3 -6-12 meses depois do início do tratamento). Sendo que ao longo desta vigilância foram colhidas diferentes amostras de sangue para análise. Após análise do sangue e comparando os resultados colhidos antes, durante e depois do tratamento a que foram submetidos vários foram os achados laboratoriais:

- O tratamento reduziu a intensidade da infecção local e da inflamação. Marcadores clínicos de doença como hemorragia gengival e placa periodontopatogénica estavam significativamente diminuídos
- Os valores plasmáticos de glicose, lípidos e marcadores de inflamação não estavam muito diferentes ao fim de três meses. No entanto, um ano depois, níveis de colesterol HDL estavam mais elevados, concentrações de colesterol LDL diminuídas e restante perfil lipídico quase normalizado.
- Níveis de IL-8, INF- γ estavam diminuídos após três e doze meses de tratamento. No entanto, não se verificou redução de outras citocinas (Scannapieco, F., Dasanayake, A., 2010).

Este estudo indica que o tratamento da doença periodontal tem influência nos níveis de lípidos no sangue, sendo assim associado a uma redução do risco para doença cardiovascular

(Scannapieco, F., Dasanayake, A.,2010; Buhlin, K.,et al,2009) Fica assim a possibilidade de associar o tratamento da doença periodontal a uma diminuição de factores de risco relevantes para a doença cardiovascular. Outros estudos revelaram que o tratamento de doença periodontal pode reduzir níveis de marcadores inflamatórios como a proteína C reactiva , fibrinogénio e IL-6. A redução de Il-8 no estudo de Buhlin K. et al (Buhlin, K.,et al,2009) poderá ter interesse, uma vez que a concentração plasmática desta citocina está elevada em doentes com patologia cardiovascular.

Estudos como este, permitem dizer que o tratamento da doença periodontal induz alterações sistémicas em vários marcadores bioquímicos que reflectem o risco de aterosclerose. Permitindo assim, uma possível associação no futuro entre o tratamento da doença periodontal e prevenção da doença cardiovascular.

8-Susceptibilidade genética para doença coronária e periodontite

Estudos têm demonstrado que existem bases genéticas para que uma pessoa apresente doença periodontal. Pensa-se que cerca de metade da população com doença periodontal crónica poderá ter como causa principal os factores genéticos. Recentemente estudos de genoma (Schaefer, A.,et al,2009) independentes revelaram existir uma forte associação de uma região de “linkage” genética e doença periodontal. O estudo de Schaefer A. et al (Schaefer, A.,et al,2009) revelou que existe uma associação epidemiológica entre doença coronária e doença periodontal. Ambas as patologias estão associadas a factores de risco semelhantes e são caracterizadas por processos inflamatórios. No estudo de Schaefer A. et al (Schaefer, A.,et al,2009) foram identificadas associações genéticas, um locus, partilhadas por ambas as

patologias. Confirmou-se existir duas regiões em cromossomas humanos (o 9p21.3) relacionadas com doença coronária e conseguiu-se demonstrar uma forte associação desse locus também com risco de doença periodontal.

Os SNPs (alterações da sequência de DNA por modificação de um ou mais nucleótidos) fortemente associados a ambas patologias foram os “rs 133048”. Este estudo demonstrou que a doença coronária e doença periodontal estão relacionadas geneticamente por , pelo menos , um locus de susceptibilidade genética.

9-Estudos longitudinais realizados para estudo da associação entre doença periodontal e doença cardiovascular:

O primeiro estudo com grande número de participantes foi apresentado em 1993. O investigador De Stefano e seus colaboradores (De Stefano et al,1993) realizaram um estudo de coorte prospectivo que incluiu um número total de 9760 pessoas. A estes foi realizado um exame dentário no início do estudo, sendo seguidos durante 14 anos na procura de averiguar o risco de doença cardiovascular em doentes com doença periodontal. Verificaram um aumento de 25% no risco de desenvolver doença cardiovascular em doentes com periodontite. Deste estudo fez parte um controlo de factores que poderiam alterar a significância do estudo. Foram eles: níveis de colesterol, índice de massa corporal e tensão arterial. Após eliminação destes factores a associação revelou-se mais forte em doentes do sexo masculino. Outro estudo longitudinal realizado por Beck e seus colaboradores foi feito em 1996. Este incluiu uma população de 1147 militares com periodontite mas sem patologia coronária prévia. Foi demonstrada a associação entre perda de osso alveolar e maior risco para doença cardiovascular. Neste estudo, com um follow up de 18 anos, 207 doentes desenvolveram

doença cardiovascular, 59 faleceram por complicação de doença cardiovascular e 40 sofreram enfarte agudo do miocárdio (Beck et al,1996).

Também em 1996, Joshipura (Joshipura et al), realizaram um estudo de coorte ao longo de 6 anos. Foi constituído um grupo de estudo formado por 44119 indivíduos do sexo masculino, todos profissionais de saúde. Apresentavam doença periodontal mas sem doença cardiovascular nem antecedentes da mesma. Verificou-se existir uma associação significativa entre perda dentária e doença cardiovascular. No entanto, apesar dos resultados e tempo de avaliação, a associação entre doença periodontal e doença cardiovascular não foi estatisticamente significativa. O período de follow up deste estudo foi considerado menor do que o postulado por alguns estudos, que defendem um período mínimo de 10 anos (Meurman,J., et Sanz, 2004). Outra limitação encontrada diz respeito ao facto de a avaliação dos doentes ter sido feita por questionário e não por observação médica (Demmer e Desvarieux, 2006). Observando a tabela III, verificamos que em 2000 Hujoel e seus colaboradores apresentaram um estudo de coorte prospectivo. Neste, os doentes foram seguidos e estudados durante 10 anos. Foram incluídos 8032 adultos com idades compreendidas entre 25 e 74 anos, sem doença cardiovascular. Destes, 1859 apresentavam periodontite, 2421 gengivite e 3752 não apresentavam doença periodontal. Estes foram acompanhados e foram registadas as patologias cardiovasculares fatais e não fatais. Como por exemplo, morte por doença coronária aguda, internamento por doença cardiovascular ou necessidade de revascularização do miocárdio. Após análise de dados tratados estatisticamente, concluiu-se que a gengivite não estaria associada a doença cardiovascular, enquanto a periodontite foi associada a um aumento ligeiro do risco para doença cardiovascular (Hujoel et al.,2000).Pensa-se que a pequena associação estabelecida neste estudo estará relacionada com um controlo excessivo dos factores de confundimento. Os

autores deste estudo consideraram como factores de confusão o índice de massa muscular, actividade física e história familiar de doença cardiovascular. Estes, são conhecidos como factores casualmente ligados a doença cardiovascular. No entanto, não se sabe se estas variáveis serão casualmente ligadas a doença periodontal. Importa referir, que para serem consideradas variáveis de confundimento terão de ser casualmente relacionadas a doença cardiovascular e simultaneamente a doença periodontal.

Também em 2000, Wu (Wu et al,2000) apresentou um estudo de coorte prospectivo. Este era referente a 14 anos de follow up e pretendeu avaliar a associação entre doença periodontal e acidente vascular cerebral. Foram estudados 9962 adultos com idades entre os 25 e 74 anos. Foram classificados quanto à doença periodontal em quatro grupos: (1)-sem doença periodontal; (2)-com gengivite; (3)-com periodontite e (4)-com perda total dos dentes. Posteriormente, no seguimento dos doentes, foi registada a presença ou não de eventos cerebrovasculares (AVC). Chegou-se à conclusão de que o risco de acidente vascular cerebral (isquémico) seria maior em doentes com periodontite do que em doentes com gengivite. Acredita-se, assim, que o papel dos microorganismos periodontais será muito importante para a associação entre doença periodontal e doença cardiovascular. O estudo realizado por Howell e colaboradores (Howell et al.,2001) incluiu 22037 indivíduos, médicos, que forneceram auto-relatos por questionário acerca da presença ou não de doença periodontal. Durante 12 anos de seguimento do grupo de estudo, verificou-se 797 enfartes agudos do miocárdio não fatais, 631 acidentes vasculares cerebrais não fatais e 614 mortes na sequência de doença cardiovascular. No entanto, após controlo de factores de confundimento (tabela III), não foi encontrada associação significativa entre os auto-relatos de doença periodontal e o desenvolvimento posterior de doença cardiovascular (Howell et al.,2001). Neste caso a grande limitação resultou da auto-avaliação feita pelos indivíduos do grupo de estudo, no que refere à

presença/ausência de doença periodontal. A escolha do questionário em detrimento de uma avaliação clínica detalhada terá levado a resultados incorrectos.

Em 2003 Hung e seus colaboradores (Hung et al.,2003) estudaram a possível associação entre doença arterial periférica e doença periodontal. Levaram a cabo um estudo prospectivo com 45136 indivíduos, profissionais de saúde do sexo masculino, sem antecedentes patológicos de doença cardiovascular. Ao longo de 12 anos de seguimento, identificaram-se 342 casos de doença arterial periférica em doentes com perda simultânea de peças dentárias. Chegou-se à conclusão de que a associação não foi estatisticamente significativa entre a perda dentária e doença arterial periférica. No entanto, foi significativa se a perda dentária estivesse associada a doença periodontal (Hung et al., 2003). Também em 2003, Joshipura e colaboradores avaliaram a possibilidade de associação entre doença periodontal, perda dentária e incidência de acidente vascular isquémico. Estudaram 41389 homens, sem doença cardiovascular conhecida. Durante 12 anos de seguimento registaram a incidência de acidente vascular cerebral nesta população. Os resultados sugerem que a perda de dentes por doença periodontal aumenta o risco de desenvolver doença cardiovascular. Uma associação mais moderada foi encontrada entre doença periodontal e aumento de acidente vascular isquémico. Após ajustamento de variáveis de confundimento, os autores deste estudo consideraram que a doença periodontal tem um papel relevante para o risco de desenvolver doença cardiovascular. No entanto, a perda dentária, por doença periodontal, representará um indicador de risco mais significativo (Joshipura et al., 2003). Assim, ao olharmos para a tabela III, observamos que o número elevado dos elementos que constituem o grupo de estudo, torna significativas as descobertas e associações que deles se retiraram. No entanto, a forma como a informação clínica foi conseguida e os factores de confundimento são, ainda, importantes na relevância dada aos resultados obtidos. Se por um lado o número de doentes acompanhados

por um longo período de tempo nos oferece segurança, a forma como a doença periodontal foi avaliada, em alguns estudos, bem como as variáveis de confundimento, tidas em consideração, poderão tornar as associações estabelecidas pouco significativas. Do mesmo modo, estudos como o de Wu et al.,2000 e Joshipura et al., 2003, em que os factores referidos atrás foram levados em consideração, abrem caminho para uma associação cada vez mais consolidada entre doença periodontal e doença cardiovascular. Na tabela III, encontram-se sumariados alguns dos estudos longitudinais realizados na tentativa de compreender a possível associação entre estas duas patologias.

Autor, ano	População de estudo	Patologia oral	Acontecimento DCV	Follow up	Significância	Variáveis confundimento
De Stefano et al,1993	9760,♂,♀ Idades entre 25-74Anos	Gengivite,periodontite leve, moderada e severa	Admissão hospitalar, morte por AVC	14 anos	S-periodontite NS- gengivite	Tabagismo, HTA, DM, ↑colesterol, EAM
Joshipura Et al,1993	44119,♀,♂ Idades 40-75 anos	Questionário sobre História de DPO e perda de dentes	EAM,fatal e não fatal	6 anos	S-perda dente NS-DPO	Tabagismo,HTA, Alcoolismo,
Beck et al,1996	1147 militares	Bolsas periodontais(>3mm) Perda óssea alveolar	EAM,fatal e não fatal ;AVC	18 anos	S para associação	Tabagismo, HTA, DM, ↑colesterol, EAM
Hojoel et al,2000	8032,idades 25-72 anos	Sem DPO;gengivite Periodontite	Hospitalização Por DCV;morte Por DCV	8-10 anos	NS	Tabagismo, HTA,DM,↑colesterol, EAM

Associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares

Wee et al,2000	9962,idades 25-74 anos	Sem DPO;gingivite Periodontite	AVC isquémico AVC hemorrág AVC isq.fatal	14 anos	S-entre AVC isquémico e DPO	Tabagismo, HTA, DM, ↑colesterol, EAM
Howell et al,2001	22037, idades 40-84 anos	Auto-relato de DPO	EAM fatal AVC n fatal Morte por DCV	12-13 anos	NS	Tabagismo, HTA,DM,EAM, ↑colesterol
Hung et al,2003	45136; idades 40-75 anos	Questionário sobre História de DPO e perda de dentes	DAP,claudicação intermitente	12anos	S-DPO e DAP NS- DAP e perda dentária	Tabagismo, HTA, DM, ↑colesterol, EAM
Joshipura Et al,1993	41380,♂	DPO e perda dentária	AVC isquémico	12anos	S para associação	Tabagismo, HTA, DM, ↑colesterol, EAM

Tabela III- estudos longitudinais para avaliação de DPO e DCV.

Legenda: AVC-acidente vascular cerebral ; DCV-doença cardiovascular ; DAP- doença arterial periférica ; DPO –doença periodontal ; EAM- enfarte agudo miocárdio ; HTA- hipertensão arterial ; S- significativo ; NS- não significativo ; DM- diabetes mellitus.

Conclusão

Esta revisão permitiu o acesso a várias evidências epidemiológicas apresentadas até à data. Com o acumular destas evidências, parece provável a existência de um papel da doença periodontal como factor de risco para as doenças cardiovasculares, com especial destaque para a doença cardiovascular oclusiva poa aterosclerose.

No entanto, o facto de existirem alguns estudos e resultados inconsistentes pode ser indicativo de que deve haver prudência na atribuição de causalidade a esta associação.

Novos estudos mais abrangentes, longitudinais serão necessários para corroborar esta hipótese. Serão pontos a investir em possíveis estudos futuros a classificação mais rigorosa e uniforme de doença periodontal, com maior controlo dos possíveis factores de confusão. Mais investigações relacionadas com o benefício do tratamento da doença periodontal e impacto que possa ter na doença cardiovascular serão necessárias.

A saúde oral é parte integrante e inseparável da saúde geral, pelo que é imprescindível que seja encarada como tal.

Referências bibliográficas:

Adamopoulos , I.E., Sabokbar, A., Wordsworth, B.Q., Cau, A., Fergusson, D.J., Athanasou, N.A.(2006). Synovial Fluid Macrophages are Capable of Osteoclast Formation and Reorption. *Journal Pathol*; 28: 34-43.

Aimetti, M., Romano, F., Nesi, F.,2007. Microbiologic Analysis of Periodontal Pockets and Carotid Atheromous Plaques in Advanced Chronic Periodontitis Patiens. *Journal Periodontal* ; 78: 1718-1723.

Almeida, R.F., Pinho, M., Lima, C., Fraia, I., Santos, P., Bordalo, C.,2006. Associação entre Doença Periodontal e Patologias Sistémicas. *Revisão Port Clin.Geral*; 22: 379-390.

Amar, S., Gokce, N., Morgan, S., Loukideli, M., Van Dyke, T.E., Vita, J.A(2003). Periodontal Disease is Associated with Brachial Artery Endotelial Dysfunction and Systemic Inflammation. *Arterioscler Trombosis Vascular Biology*; 23: 1245-1249.

Akira, S., Vematsu, S., Takeuchi, O.,2006. Pathogen Recognition and Inate Imunity. *Cell*; 124:783-801.

Beck, J.D. et al (1996) Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. *J Periodontal*; 67:1123-1137.

Behle, J.H, Sedaghatfar, M.H., Demmer, R.T. et al.(2009) Heterogeneity of Systemic Inflammatory Responses to Periodontal Therapy. *Journal Clin Periodontal* ;36:287-294.

Berent, R., Auer, J., Schmid, P., et al(2011) Periodontal and Coronary Heart Disease in Patients Undergoing Coronary Heart Disease, *Metabolism Clin and Exp* ;60: 127-133.

Blaizot, A., Vergner, J.N., Nuwwarech, S.et al (2009). Periodontal Diseases and Cardiovascular Events : Meta-analys is of Observational Studies. *International Dental Journal*; 59: 197-209.

Associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares

Bodet, C., Chandad, F., Genier, D.,2006. Porphyromonas Gingivalis – Induced Inflammatory Mediator Profile In an Ex Vivo Human Whole Blood Model. *Clinical Experimental Immunology*; 143: 50-70.

Buhlin,K., Hultin,M., Noreryd,O., Person,C., Pockley,A.G, Rabel,P., Kinge,B., Gustafsson,A,2009. Risk Factors for Atherosclerosis in Cases with Severe Periodontitis. *Journal Clinical Periodontal*;36:541-549.

Buhlin, K., Hultin, M., Nordery, O., Persson, L., Pockley, A., Russinem, P., Rabe, P., Klinge, B., Gustafsson, A..2009 Periodontal Treatment Influences Risk Markers for Atherosclerosis in Patients with Severe Periodontitis. *Atherosclerosis*; 206: 518-522.

Carrollo, C., Fortunato, L., Franceshi, M.S., Trace, C., Tripolino, C., Cristofaro, M.G., Giudice, M., Grasso, A., 2010. Periodontal Disease and Carotid Atherosclerosis: Are Hemodynamic Forces a Link? *Atherosclerosis*;213: 263-267.

Chaple, I.L., Brock, G.R., Milward, M.R., Ling, N., Mathews, J.JB.,2007. Compromised GCF on Total Antioxidant Capacity in Periodontitis: Cause or effect? *Journal Clinical Periodontal*; 34: 103-110.

Cruz, J.C., Nadanovsky, P.(2003) Doenças Periodontais Causam Doenças Cardiovasculares?Análise das Evidências Epidemiológicas. *Cad Saúde Pública*;19: 357-368.

D`aiuto,T., Parker,M., Nibali, L., Sirvan,J., Lessen,J., Tonnetti,M.,2006. Periodontal Infections Cause Changes in Traditional and Novel Cardiovascular Risk Factors . *American Heart Journal*; 151: 977-984.

Demmer., R.T., Desvarieux., M. 2006. Periodontal Infections and Cardiovascular Disease .The Part of the Matter.*J Am Dent Assoc*;137: 14-20.

DeStefano, F., Ancha, R.F. et al (1993) Dental Disease and Risk of Coronary Heart Disease and Mortality.*Br Med J*; 306: 688-691.

Dy Ke, T.E.V., (2009) Resolution of Inflammation –Unraveling Mechanistic Links Between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Journal of Dentistry*; 37: 567-584.

Fadl, K.A., Ragy, N., Batran, M.E. et al(2009). Periodontitis and Cardiovascular Disease: Floss and Reduce a Potencial Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Angiology*; 62: 62-67.

Fisher, M., et al (2010) Periodontal Disease as a Risk in Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Wephrology and Hypertension*; 19: 519-526.

Friedwald, V.E., Kornman, K.S., Beck, J.D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P.,2009. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editor`s Consensus : Periodontitis ant Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *American Journal Cardiology*; 104: 59-68.

Friedwald, V.E., Kornman, K.S., Beck, J.D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P.,2009. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editor`s Consensus : Periodontitis ant Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *American Journal Cardiology*; 104: 59-68.

Gaetti-Jardim, E., Marcelino, S., Feitose, A., Romito, G., Campos, M.J.,2009.Quantitative Detection on Periodontopathic Bacteria in Atherosclerosis Plaques from Coronary Arteries. *Journal of Medical Microbiology* ; 58: 1568-1575.

Hajishengahis, G., Sharma, A., Russell, M.W., Genco, R.J.,2002 Interactions of oral Pathogens with Toll-Like Receptors .Possible Role in Atherosclerosis. *Ann Periodontal*; 7: 73-73.

Haraszthy, V.I., Zambon, J.J., Trensou, M., Zeid, M., Genco, J.R(2000) Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatus Plaques. *Journal Periodontal*; 71: 1554-1560.

Hayashi, C., Gudino, C.V., Gibson, I., Genco,C.A.,2010. Pathogen- Induced Inflammation at Sites Distant from Oral Infection : Bacterial Persistence and Induction of Cell –Especific Innate Immune Inflammatory Pathways. *Molecular Oral Microbiology*; 25: 305-316.

Horoaki, I., Atsu, A.,2010 Roles of Oral Bacteria in Cardiovascular Diseases. Journal of Pharmacological Sciences; 113: 103-109.

Herzberg, M., Meyer, M.,1996 Effects of Oral Flora on Platelets :Possible Consequences in Cardiovascular Disease. Journal Periodontal; 67: 1133.

Honda, T., Domon, H., Okui, T., Kajita K., Amanuma, R., Yamazaky, K.,2006 Balance Inflammatory Response in Stable Gingivitis and Progressive Periodontitis Lesions. Clinical Experimental Immunology ; 144: 35-40.

Ishiharak, K., Nabuchi, a., Ito, R., Miyachi, K., Okuda, K.,2004.Correlation Between Detection Rates of Periodontopathic Bacterial DNA in Coronary Stenotic Artery Plaque Corrected and in Dental Samples. Journal Clinical Microbiology; 42: 1313-1315.

Iwai, T., Inoul, Y., Umeda, M., Huang, Y., Koike, M.,2005. Oral Bacteria in The Occluded Arteries of Patients With Burger Disease.Journal Vascular Surgery; 42: 107-115.

Iwai, T., Inoue, Y., Umeda, M., Heranh, Y., Kurihara, N., Koike, M.,2005.Oral Bacteria in the Occluded Arteries of Patients with Buerger disease. Journal Vascular Surgery; 42: 107-115.

Joshipura Kaumudi, B.D.S., Zevalos, Z.C., Ritchie, C.S(2009) Strengh of Evidence Relating Periodontal Disease and Atherosclerotic Disease.Compend Contin Edu Dent; 30: 430- 439.

Kanopka, T. Periodontal Medicine : A New Research Field in Modern Periodontology. Periodontal ,2003 ; 8: 38-44.

Kebschull, M., DemmerR.T., Papanau, P.N., 2010. “Gum Bug, Leave My Heart – Epidemiologic and Mechanstic Evidence Linking Periodontal Infections and Atherosclerosis. Journal Dent Research; 86: 879-902.

Kuramitsu, H.K., Qi, M., Kang, I.C., Chen, W.,2001 Role of Peiodontal Bacteria in Cardiovascular Diseases. Ann Periodontal; 6: 42-47.

Kuramitsu H.K., Kang, I.C, Qi, M.,2005. Interactions of *Porphyromonas Gingivalis* with Host Cells :Implications for Cardiovascular Diseases. *Journal Periodontal*; 74: 85-89.

Lindhe,J., Karring,T., Lang,N.P. *Clinical Periodontology and implant dentistry*.4th edition, Copenhagen: Blakwell Munksgaard;2003.

Liu, J., Wu, Y., Ding, Y., Meng, S., Ge, S., Deng, H.,2010. Evaluation of Serum Levels of C-Reactive Protein and Lipid Profiles in Patients with Chronic Periodontitis and/or Coronary Heart Disease in an Ethnic Han Population.*Quintessence*;41 : 239-347.

Linchtenstein, A.H., Erhila, A.T., Lamarch, B., Schwab, U.S, Jalbert, S.M, Ausman, L.M.,2003 Influence of Hydrogenated Fat and Butter on Cardiovascular Risk Factors : Remnant-Like Particles , Glucose and Insulin , Blood Pressure and C-Reactive Protein. *Atherosclerosis*; 171: 97-107.

Mandore F., (2009) Periodontal Disease: A modifiable Risk Factor For Cardiovascular Disease in ERSD Patients?. *Kidney International*; 75: 672-674.

Meurman, J.M. et al (2004) Oral Health ,Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Crit Rev Oral Biol Med*;15: 403-413.

Milward, M.R., Chapple, I.L, Wright, M.J., Millard, J.L., Mtenis, J.B., Cooper, P.R.,2007. Differential Activation of NF- κ B and Gene Expression in Oral Epithelial Cells by Periodontal Pathogens. *Clinical Experimental Immunology*; 148: 307-324.

Moreno, E., Segura-Egea, J.J., et al (2010) Hypertension and Dental Periapical Condition. *JOE*; 36: 1800-1804.

Nakano, K., Nemoto, H., Nomura, K., Inaba, H.,2009 Detection of Oral Bacteria in Cardiovascular Specimens. *Oral Microbiology Immunology*; 24:64-68.

Nakano, K., Nemoto, H., Nomura, R., Inaba, H., Yostio, K.H., Taniguchi, K.,2009. Detection of Oral Bacteria in Cardiovascular Specimens. *Oral Microbiology Immunology*;24: 64-68.

Niedzielska, I., Cierpka S.,2010 Interferon Gamma in the Etiology of Atherosclerosis and Periodontites. Trombosis Research; 126: 324-327.

Nokajma, T., Yamazaki, K.(2009) Periodontal Disease and Risk of Atherosclerotic Coronary Heart Disease. Odontology; 97: 84-91.;

Papanou, P.N.(2009) Periodontal Disease and Macrovascular Disease: What is the Evidence?. JDent; 37: 581-582.

Petersen,P.E., Ogava,H.2005 Stengthening the Prevention of Periodontal Desease. Journal Pertodontal; 76: 2187-2193.

Pischron, N., Kunze, M., Heng, N., Kleber, B.M.,2007. Influence of Periodontal Therapy on The Regulation of Solube Cell Adhesion Molecule Expression in Agressive Periodontits Ptients. Journal Periodontal; 78: 683-690.

Ramirez-Tortosa,M.C., Quiles,J.L, Battino,S.,Granados,S., Morillo,J.M, Bompadre,H.N., Newman,P., Bullon,P..2010 Periodontites is Associated with Altered Plasma Fatty Acids and Cardiovascular Risk Markers, Nutrition ,Metabolism and Cardiovascular Deseases; 20:133-139.

Renvert, S., Ohlsson, O., Pettersson, T.et al.(2010). Periodontites : A Future Risk of Acute Coronary Syndrome? A Follow-up Study Over 3 years. Journal Periodontal;81:992-1000.

Ross, R., (1999) Atherosclerosis- an Inflammatory Disease. N Engl J Med;340: 115-126.

Scannapieco, F., Dasanayake, A.,2010. Does Periodontal Therapy Reduce the Risk for Systemic Disease? Dental Clinics N Am; 54: 163-181.

Schackuc,V., Harris,W.S.,2007 Cardiovascular of Omega.3 Fatty Acids. Cardiovascular resume;73: 310-315.

Szymaniak, E.Odontogenic Infections. Warszawa: PZWL ;1983.

Schaefer, A., Richter, G., Groessner-Schreiber, B., Noack, B., Jepsen, S., Schreiber, S.,2009. Identification of a Shared Genetic Susceptibility Locus for Coronary Heart Disease and Periodontitis. PLoSgenetics;volume 5:Issue2.

Schenkein, M.A., Best, A.M., Brooks, C.N., Burmeister, J.A, Arrowood, J.A., Kontos, M.C.,2007 Anticardiolipin and Increased Serum Adhesion Molecule Levels in Patients with Aggressive Periodontitis. Journal Periodontal; 78: 459-466.

Sizuki, J.I., Aoyama, N., Ogawa, M. et al (2010) Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Expert Opinion, Therapy Targets; 14(29): 1023-1027.

Touyz, L.Z.O.(2008) Doenças Cardiovasculares e Periodontite. Dentistry, Edição Portuguesa ;34:40-47.

Tsioufis, C., Thomopoulos, C., Soldatos, N. et al.(2010) The Conjoint Detrimental Effect of Chronic Periodontal Disease and Systemic Inflammation on Asymmetric Dimethyl- Arginine in Untreated Hypertensive Subjects. Atherosclerosis;208: 258-263.

Yun, F., Fierkova, E., Xrin, M., Jun, Q.,2007. Effects of Surgical Periodontal Therapy on Serum Levels of TNF-Alpha in Patients With Chronic Periodontitis. Folia Medicin;49: 37-40.

Zong, M., Yang, P.S., Qi, X.M.,2005 Changes of Circulating IFN-gamma , Il-4 in Patients with Chronic Periodontitis Before and After Periodontal Initial Therapy. Shanghai Kou Qiang Y ; Xue;14 :131-133.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Dr.José Pedro Figueiredo pelo generoso tempo dedicado à revisão deste trabalho, pelas sugestões pertinentes e pela sua disponibilidade.