

Doença periodontal como fator coadjuvante para o desenvolvimento do acidente vascular encefálico e arterosclerose

Periodontal disease as an adjunct factor for the development of stroke and arterosclerosis

Janaina Salomon Ghizoni*

Adriana Campos Passanezi Sant'Ana**

Luís Antônio de Assis Taveira***

Jefferson Ricardo Pereira****

Marinelle Ribeiro de Campos*****

Resumo

Nos últimos anos, diferentes estudos têm avaliado o papel da doença periodontal como um fator de risco para o desenvolvimento de diversas condições sistêmicas. Tem-se sugerido que a doença periodontal serviria como um fator de disseminação de bactérias para outros locais mais distantes do corpo, determinando o desenvolvimento de outras enfermidades ou complicações, como o nascimento de bebês prematuros e de baixo peso, endocardite bacteriana, alterações pulmonares e cardíacas. Estudos recentes têm afirmado que a doença periodontal poderia influenciar no desenvolvimento de acidentes vasculares encefálicos (AVE) isquêmicos e hemorrágicos, além de relatarem evidências da participação de periodontopatógenos na formação dos ateromas. O objetivo deste estudo é apresentar uma revista da literatura investigando os mecanismos pelos quais a doença periodontal pode influenciar o desenvolvimento dos acidentes vasculares encefálicos.

Palavras-chave: Acidente vascular encefálico. Biofilme. Doença periodontal. Endotoxemia.

Introdução

A associação entre doença periodontal e doenças sistêmicas tem sido proposta há muitos anos, mas ultimamente, baseando-se em conceitos referentes ao novo paradigma da doença periodontal, esta inter-relação vem sendo amplamente discutida¹⁻³.

A doença periodontal pode representar um foco de disseminação, por via hematogênica, de bactérias altamente virulentas para outros locais do organismo, mesmo aqueles distantes da cavidade bucal, influenciando, dessa forma, no desenvolvimento de outras doenças ou condições sistêmicas, como diabetes melito, nascimento de bebês prematuros e de baixo peso, doenças cardiovasculares, pulmonares e cerebrovasculares⁴⁻⁷.

A hemorragia cerebral ocorre geralmente em virtude da hipertensão ou da existência de doenças hematológicas, terapia anticoagulante, doenças hepáticas ou tumores cerebrais⁴. No entanto, em 32% dos casos a causa do acidente vascular encefálico (AVE) não é conhecida⁵. Alguns estudos sugeriram maior prevalência de infecções bucais, incluindo doença periodontal, cárie e lesões endodônticas em pacientes com AVE do que em pacientes saudáveis⁶⁻⁹.

* Professora Mestre da Faculdade de Odontologia da Universidade do Sul de Santa Catarina - Unisul.

** Professora Doutora da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP.

*** Professor Doutor da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP.

**** Professor Doutor da Faculdade de Odontologia da Universidade do Sul de Santa Catarina - Unisul.

***** Doutora em Reabilitação Oral pela Faculdade de Odontologia de Bauru - USP.

Trabalhos clínicos têm sugerido que a doença periodontal poderia contribuir para o desenvolvimento de AVE, especialmente sob forma isquêmica, decorrente da disseminação de periodontopatógenos^{10,11}. A ocorrência dessas lesões está, possivelmente, correlacionada com a perda dentária e com a condição periodontal dos dentes remanescentes¹², observando-se aumento nos níveis de anticorpos séricos contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*¹³, invasão de células epiteliais bucais e da placa ateromatosa por essas bactérias^{12,14}, o que sugere a participação desses microrganismos na formação das placas ateromatosas.

Com base nessas informações, o propósito desta revisão de literatura é demonstrar a inter-relação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de acidentes vasculares encefálicos.

Revisão de literatura

O termo “medicina periodontal” foi proposto no Workshop Mundial de Periodontia por Offenbacher¹⁵ (1996), em virtude da relação existente entre as condições periodontais e as condições sistêmicas.

Os microrganismos encontrados normalmente na cavidade bucal são responsáveis por uma grande

proporção de agentes causais da bacteremia, podendo ocasionar septicemia, que, por sua vez, pode resultar na formação de abscessos cerebrais. Assim, a periodontite poderia ser considerada como um fator de risco para as alterações cardíacas e cerebrovasculares.

Dentre os mecanismos que ligam a doença periodontal com alterações cardíacas, destaca-se o papel da bacteremia associada aos lipossacarídeos produzidos pelas bactérias, que induzem à migração de células inflamatórias nos vasos sanguíneos maiores, agregando plaquetas em razão do colágeno degradado, da trombina e de dois micro-organismos encontrados na cavidade bucal, o *Streptococcus sanguis* e o *Porphyromonas gingivalis*, gerando a formação de trombos. Sua etiologia também pode estar associada à proteína C reativa¹⁶, cujos níveis se encontram elevados em processos inflamatórios crônicos, como no caso da doença periodontal (Fig. 1). A presença de trombos aumenta o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas e cerebrais. Outro microrganismo importante na etiologia das doenças periodontais é o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, que apresenta importantes fatores de virulência, levando a óbito 30% dos pacientes com endocardite bacteriana^{17,18}.

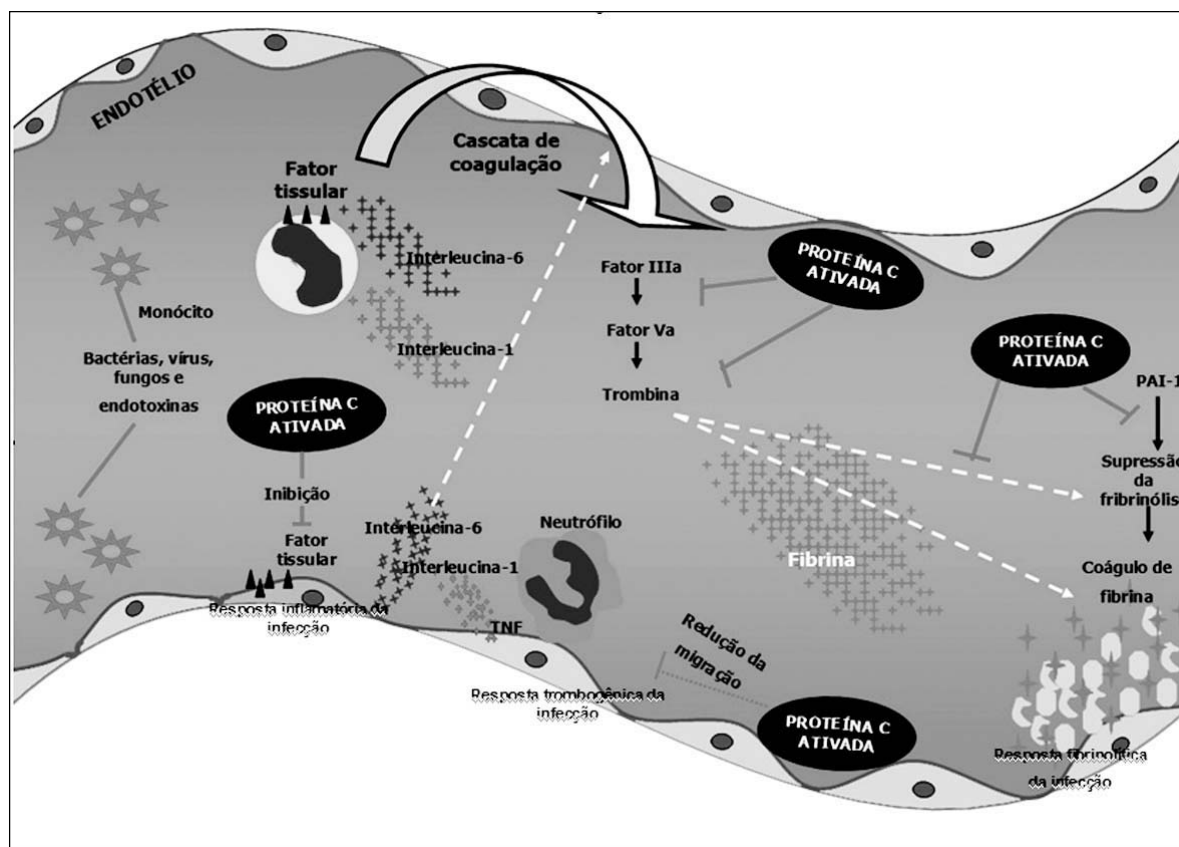


Figura 1 - Ações da proteína C ativada diante do sistema inflamatório, pró-coagulação e fibrinolítico (Adaptado de Protázio¹⁹, 2003)

Os AVEs isquêmicos têm sido associados a quadros febris ocasionados por infecção do trato respiratório, com possível origem odontogênica, sendo este fator predisponente para a alteração cerebral, pois se associa com a endocardite bacteriana⁴. Atualmente, considera-se que a presença da doença periodontal aumenta o risco de desenvolvimento do AVE, sendo encontrados valores que justificam este acometimento na literatura^{8,10,20-23}.

Grau et al.⁸ (1997), por meio de análise de regressão logística múltipla, já haviam identificado fatores de risco ao desenvolvimento do ateroma, incluindo infecções do trato respiratório, ouvido, nariz, garganta e idade do paciente. Este estudo sugeriu que o pobre padrão de higiene bucal estava independentemente associado com acidente vascular isquêmico.

Em estudo prospectivo avaliando veteranos de guerra nos EUA, Loesche et al.²¹ (1998) observaram que a presença de perda de inserção e perda óssea

periodontal estava associada com diagnóstico subsequente de isquemia vascular, mesmo quando outros fatores de risco, como idade, fumo, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, história familiar de isquemia e nível educacional foram controlados. Várias condições dentárias poderiam estar significativamente correlacionadas com o diagnóstico de AVE com ou sem múltiplos fatores de risco. Embora não houvesse diferenças estatisticamente significativas em relação à prevalência de cárie e doença periodontal em pacientes com e sem AVE, houve correlação positiva entre pobre padrão de higiene bucal e AVE.

A definição da relação causa-efeito entre doença periodontal e AVE é difícil em razão da multiplicidade de fatores de risco ao desenvolvimento do AVE. No entanto, algumas evidências têm sugerido que a doença periodontal poderia contribuir para a formação de placas de ateroma, que, por sua vez, contribuiriam para o desenvolvimento de lesões cardíacas e cerebrais (Fig. 2).

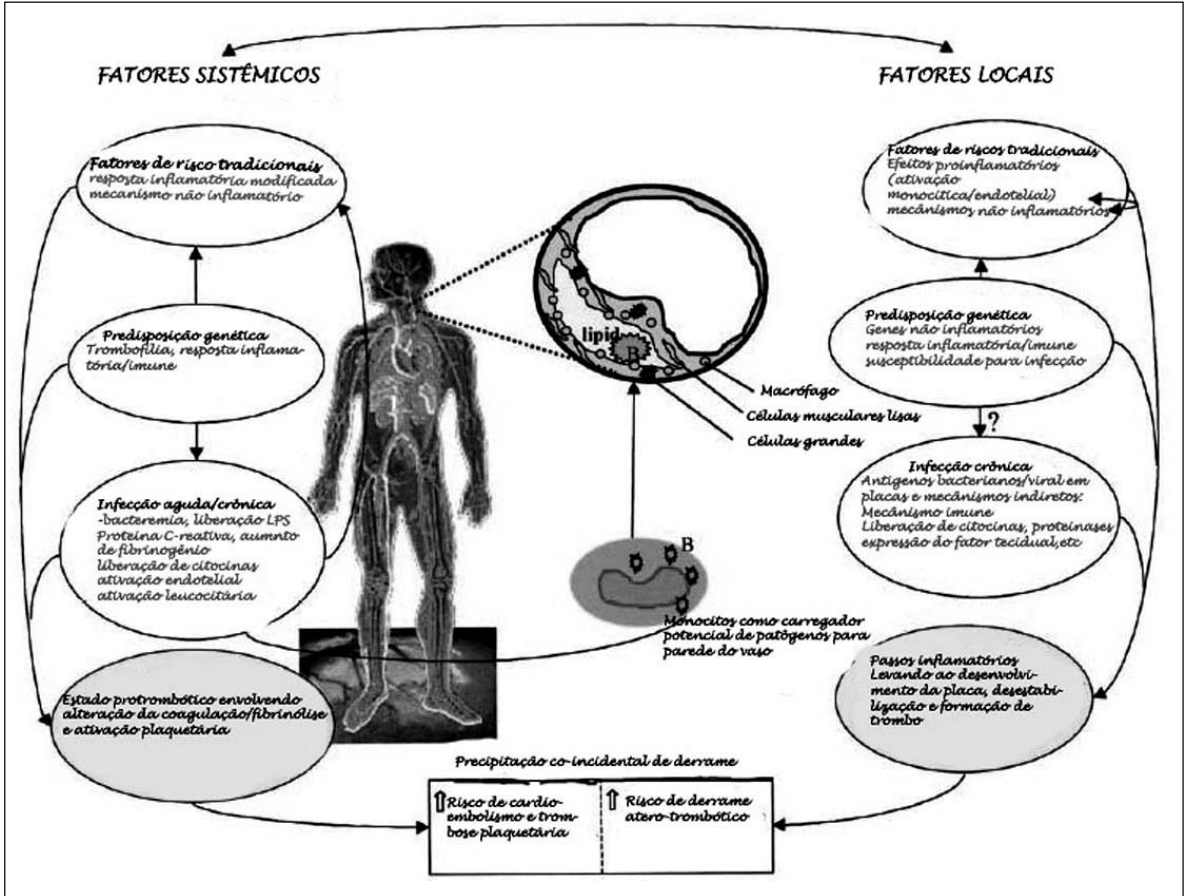


Figura 2 - Ação dos fatores dos níveis de homeostasia sistêmica e da parede vascular. Fatores de risco tradicionais e fatores locais interligados, influenciando em efeitos trombóticos e ocorrências dos fatores múltiplos podem aumentar o risco do AVE (Adaptado de Lindsberg e Grau²⁴, 2003)

Kozarov et al.¹⁴ (2006), objetivando verificar se a presença de patógenos bucais contribuiu para o desenvolvimento de ateromas, concluíram que o DNA de agentes infecciosos bucais, tais como *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*, identificados por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR), é comumente encontrado em ateromas, contribuindo para o desenvolvimento da lesão inflamatória vascular.

Discussão

A medicina periodontal é uma extensão da periodontia que tem como objetivo associar fatores de risco com doenças sistêmicas e infecções decorrentes^{23,25,26}. Como descrito na literatura, diversas doenças sistêmicas associam-se às alterações manifestadas no tecido periodontal, podendo influenciar na instalação, evolução e complexidade da doença periodontal induzida pelo biofilme microbiano²⁰.

Os patógenos periodontais, interagindo com os agentes infecciosos, a resposta do hospedeiro e os fatores ambientais determinam a gravidade, ou seja, a taxa de extensão da progressão e suscetibilidade da doença periodontal. As bactérias são essenciais, mas insuficientes para causar doença, ao passo que a suscetibilidade do hospedeiro e seus fatores etiológicos primários são determinantes. Na interação entre doença periodontal, resposta do hospedeiro e fatores ambientais destaca-se a capacidade da doença periodontal em predispor à doença vascular e à evolução e formação dos processos arterioscleróticos.

A periodontite é um grupo de doenças relacionadas que diferem em etiologia, história natural, progressão e resposta à terapia, mas com vias comuns de destruição tecidual. As características ultraestruturais e histopatológicas da destruição tecidual, bem como a cicatrização e regeneração, são muito similares, se não idênticas, para todas as formas de periodontite. Esses mesmos mecanismos patológicos básicos são responsáveis pela destruição óssea e do tecido conjuntivo observada em todas as formas da doença. As citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral – alfa (TNF α) induzem a um aumento da produção de prostaglandina (PGE₂) e metaloproteinases de matriz (MMP), as quais medeiam a destruição da matriz extracelular da gengiva e do ligamento periodontal e a reabsorção do osso alveolar^{22,27,28}.

Histologicamente, pode-se observar um denso infiltrado inflamatório, com destaque para os neutrófilos, macrófagos, monócitos e aumento dos leucócitos. Além disso, pelo fato de a doença periodontal ser um processo crônico, assintomático e que pode ficar muito tempo sem tratamento, abriga um grande número de bactérias altamente virulentas, que apresentam capacidade de se disseminar para outros locais do organismo, contribuindo para o desenvolvimento das lesões vasculares²⁸.

Recentemente, verificou-se que três espécies bacterianas Gram-negativas anaeróbias ou facul-

tativas respondem pela maioria dos casos de periodontite: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*²⁷.

As bases patológicas do enfarte encefálico e doenças cardíacas são, em muitos aspectos, similares. Os fatores de risco incluem hipertensão, fumo, diabetes, hiperlipidemia, aids, drogas, alcoolismo e arteriosclerose de artérias cerebrais. A hemorragia encefálica ocorre geralmente em virtude de hipertensão, mas também por doenças hematológicas e perda de sangue, terapia anticoagulante, doenças hepáticas e tumores cerebrais. A integridade do tecido nervoso pode ser afetada por distúrbios circulatórios ou de origem infecciosa⁴.

A aterosclerose é hoje vista como uma condição vascular inflamatória crônica, e acredita-se que doenças infecciosas contribuam para sua patofisiologia. Mecanismos imunológicos são estimulados precocemente e dão início ao desenvolvimento de infiltrados de células inflamatórias no interior das paredes das artérias humanas. A origem das lesões ateroscleróticas precoces é precedida por deposição de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos T) na camada subendotelial das principais artérias cerebrais, tais como a bifurcação da artéria carótida, bem como em espaços perivasculares de pequenos vasos cerebrais²⁹.

Arteriosclerose é um processo mórbido progressivo que envolve artérias musculares de médio a grande calibre e grandes artérias elásticas, o que pode acarretar cardiopatias, enfartos cerebrais e do miocárdio. A periodontite é um fator discreto da resposta inflamatória de fase aguda que dispara uma resposta sistêmica inflamatória. Contudo, a evidência de que a infecção periodontal seja um fator contribuinte pode ser circunstancial, uma vez que a associação epidemiológica não é prova de uma ligação causal entre patógenos e doenças cardiovasculares.

Dessa forma, verifica-se que durante o tratamento odontológico muitos aspectos devem ser considerados. Indivíduos sistemicamente saudáveis apresentam baixo risco de desenvolvimento de alterações patogênicas no periodonto^{1,10}. No entanto, os riscos relativos confirmam a existência de doenças sistêmicas correlacionadas com periodontite, em especial o AVE^{10,16,24}, bem como a influência de diversas condições sistêmicas, como o diabetes, no aumento da prevalência e severidade da doença periodontal.

Em virtude desses fatores, é necessário promover o tratamento periodontal com trabalhos de higienização e manutenção da saúde bucal³⁰, diminuindo, dessa forma, o número de micro-organismos e de substâncias liberadas pelo hospedeiro por causa da presença do biofilme microbiano, reduzindo o risco de alterações sistêmicas, especialmente do AVE³¹.

Apesar de a inter-relação doença periodontal e doenças sistêmicas ser reconhecida, novos trabalhos devem ser realizados com o intuito de esclarecer os mecanismos correlacionados, buscando extinguir ou minimizar as alterações descritas.

Considerações finais

Os diferentes relatos de literatura analisados sugeriram que a doença periodontal pode atuar como um fator de risco para o desenvolvimento de acidentes vasculares, especialmente os do tipo encefálico isquêmico, além da formação de ateromas.

Abstract

In the last few years, different studies have evaluated the role of the periodontal disease as a risk factor for the development of various systemic conditions. It has been suggested that the periodontal disease would act as a reservoir for the translocation of bacteria to other distant sites, determining the development of other diseases or conditions, such as premature and low weight infant, heart and lung diseases, bacterial endocarditis. Also, it has been suggested that periodontal disease influence the development of ischemic and hemorrhagic encephalic vascular accidents, evidencing the participation of periodontal pathogens in the formation of ateromas. The aim of this study is to present a literature review, investigating the mechanisms by which the periodontal disease could influence the development of stroke.

Key words: Stroke. Biofilm. Periodontal disease. Endotoxemy.

Referências

- Hendler BH, Quinn PD. Fatal mediastinitis secondary to odontogenic infection. *J Oral Surg* 1978; 36:308-10.
- Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003; 95:559-69.
- Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26:664-72.
- Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000.
- Zétola VHF, Nývák EM, Camargo CHF, Carraro Júnior H, Coral P, Muzzio JA, et al. Acidente vascular cerebral em pacientes jovens. Análise de 164 casos. *Arq Neuropsiq* 2001; 59:740-5.
- Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989; 225:179-84.
- Mattila K, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298:779-82.
- Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28:1714-29.
- Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6:7-11.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and recurrent infection. *Arch Intern Med* 1997; 160:2749-55.
- Grau AJ, Becker H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:496-501.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation* 2005; 111:576-82.
- Pussinen PJ, Alftan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 2004; 35:2020-3.
- Kozarov E, Sweier D, Shelburne C, Progulsk-Fox A, Lopatin D. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microb Infect* 2006; 8:687-93.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1:821-78.
- Libby P. Arteriosclerosis: o novo ponto de vista. *Scient Amer Bras* 2002; 1:54-63.
- Cury PR, Joly JC, Araújo VC, Wassall T, Araújo NS. Periodontite: fator de risco para doenças sistêmicas? *RGO* 2003; 51:210-14.
- Haymaker W. Fatal infections of the central nervous system and meninges after tooth extraction. *Am J Ortho Oral Surg* 1945 apud Andrews M, Farnham S. Brain abscess secondary to dental infection. *Gen Dent* 1990; 30:224-5.
- Protázio LL. Endotélio: doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu; 2003.
- Andrews M, Farnham S. Brain abscess secondary to dental infection. *Gen Dent* 1990; 38:224-5.
- Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Kerr C, Dominguez BL. The relationship between dental disease and cerebral vascular accident in elderly in United States Veterans. *Ann Periodontol* 1998; 3:161-74.
- Slots J, Kamma JJ. General health risk of periodontal disease. *Int Dent J* 2001; 51:417-27.
- Desvarieux M. Periodontal disease, race, and vascular disease. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22:34-41.
- Lindsberg PJ, Grau JG. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2518-32.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21:533-51.
- Santos CF, Oliveira EB, Salgado MC, Greene AS. Molecular cloning and sequencing of the cDNA for rat mesenteric arterial bed elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:628-35.
- Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3:108-20.
- Lowe GDO. Dental disease coronary heart disease and stroke, and inflammatory markers: what are the associations, and what do they mean? *Circulation* 2004; 109:1076-8.
- Umeda M, Contreras A, Chen C, Bakker I, Slots J. The utility of whole saliva to detect the oral presence of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1998; 69:828-33.
- Santos CF, Caprio MA, Oliveira EB, Salgado MC, Schippers DN, Munzenmaier DH, et al. Functional role, cellular source and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin II forming enzyme. *Am J Physiol* 2003; 285:H775-83.
- Ghizoni JS. Avaliação e correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral por meio da identificação e quantificação da *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* por PCR convencional e PCR em tempo real [Dissertação de Mestrado]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru - USP; 2007.

Endereço para correspondência

Janaina Salomon Ghizoni
Rua Rio Grande do Sul, 1901, Mar Grosso
88790-000 – Laguna - SC
Fones: (48) 3647-1571,
3626-6973 ou 9922-8015
E-mail: jsghizoni@bol.com.br