

Alessia Andolina

Doença Periodontal e Aterosclerose

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Alessia Andolina

Doença Periodontal e Aterosclerose

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Alessia Andolina

Doença Periodontal e Aterosclerose

Trabalho apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como
parte dos requisitos para obtenção do
grau de mestre em Medicina Dentária

RESUMO

A doença periodontal (DP) é caracterizada pela inflamação dos tecidos de suporte dentários e pode evidenciar-se de duas formas: gengivite e periodontite .

A doença aterosclerótica (DA) representa um conjunto de alterações histopatológicas que comprometem o sistema circulatório arterial, causando obstrução do lúmen dos vasos sanguíneos. Tem etiologia multifatorial e caráter crônico, aparecendo precocemente em indivíduos com fatores de risco, como a dislipidemia, a *diabetes mellitus* e o tabagismo. O processo inflamatório é uma constante em todas as etapas do processo aterosclerótico desde a ativação e disfunção do endotélio, à formação e ruptura da placa aterosclerótica

A literatura sugere uma possível associação entre estas duas patologias que têm fatores de risco comuns no entanto, os resultados inconsistentes impossibilitam a relação causal. São necessários mais estudos longitudinais, segundo classificações de doença periodontal mais específicas como um controle de todos os fatores de confusão

Palavras-chave: doença periodontal, aterosclerose, doença cardiovascular

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is characterized by inflammation of dental support tissues and can be evidenced in two ways: gingivitis and periodontitis.

Atherosclerotic disease (AD) represents a set of histopathological changes that compromise the arterial circulatory system, causing obstruction of the lumen of the blood vessels. It has a multifactorial etiology and chronic character, appearing early in individuals with risk factors, such as dyslipidemia, diabetes mellitus and smoking. The inflammatory process is a constant in all stages of the atherosclerotic process from the activation and dysfunction of the endothelium to the formation and rupture of the atherosclerotic plaque

The literature suggests a possible association between these two pathologies that have common risk factors; however, inconsistent results make the causal relationship impossible. Further longitudinal studies are needed, according to more specific periodontal disease classifications as a control of all confounding factors

Keywords: *periodontitis, atherosclerosis, cardiovascular disease*

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que me ensinaram a lutar com todas as minhas forças pelo que acredito;
que sempre me apoiaram em qualquer escolha;
que sempre transmitiram amor, sinceridade e apoio,
que me ensinaram a andar todos os dias em frente, sem medo das opiniões dos outros.
Para aqueles que são minha fonte de inspiração,
minha fonte de felicidade
e meu exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à minha Professora e orientadora Mónica Morado Pinho, que desempenhou um papel fundamental neste trabalho: acompanhou-me passo a passo neste caminho, ensinando-me e esclarecendo as minhas dúvidas e incertezas cada vez que eu precisei. Obrigada, porque em tempos de dificuldade e de desespero me estimulou e me encorajou. Obrigada porque nunca me deixou de apoiar a qualquer momento. Esteve lá sempre que precisei.

Aos meus pais, que são o meu ponto de referência e que me apoiaram economicamente e emocionalmente e que me permitiram viajar e terminar este caminho.

Obrigada ao meu pai que sempre me encorajou, que se alegrou com todo o meu pequeno e grande sucesso, que sempre me estimulou em tempos difíceis e que ficava feliz com a minha felicidade. Tu pai, deste-me o amor pelo meu trabalho futuro; os teus conselhos no âmbito do trabalho e da minha vida pessoal foram valiosos e fundamentais. Hoje, com grande orgulho, posso dizer-te para me chamares de colega. Obrigada pela inspiração que sempre me deste na vida profissional e pessoal. Tu és especial.

Obrigada à minha melhor amiga, "a minha mãe", minha consultora mais confiável e meu ponto de referência. Tu sempre me apoiaste e ajudaste a lidar com todas as dificuldades, aconselhaste-me nas escolhas mais difíceis, e secaste as minhas lágrimas durante as derrotas.

Ao meu irmão, que é um grande homem. Sempre pronto a cada momento e em cada oportunidade a elevar a minha auto-estima e a desenhar-me um sorriso quando uma lágrima caía na minha cara. Toda as vezes em que eu preciso dele, apesar das milhas que nos separam, ele está sempre presente.

A minha avó, Concettina, porque ela deu-me força e tenacidade e porque o seu sorriso sempre encheu o meu coração de felicidade. É também por ela que consegui concluir este meu caminho, ela sempre acreditou em mim, sempre foi orgulhosa de mim, fazendo-me sentir a sua "Doutora" mesmo quando esta aventura tinha apenas começado. Ela é a minha melhor amiga como a minha mãe e o seu bem para mim é incondicional e ultrapassa os limites da imaginação.

A Eugenia, chamada “cogni”, porque a sua doçura, o seu bem e o seu apoio esteve sempre perto de mim, obrigada porque com a tua timidez e o teu carácter entraste no meu coração e na minha vida, Fazes parte da nossa família. Obrigada por me teres apoiado sempre.

À minha avó, Ianuzza, que todos os domingos me ligava para saber como estava a ir o meu caminho e para saber se tudo ia bem. Sempre me encorajou e me estimulou e sempre ficou feliz com todos os meus sucessos.

Aos meus dois anjos guardiões, o meu avô Nino e o meu avô Peppino, que estão no céu e com quem falei quando nas longas noites estive sozinha, aqueles que foram e para mim estão sempre presentes na minha vida, na minha mente e no meu coração. Eles sempre me amaram mais do que qualquer outra coisa no mundo, porque também é graças a eles que consegui concluir esse caminho, Obrigada! Infelizmente, eles não estarão presentes fisicamente, mas sei que neste momento eles estão a celebrar e ficarão orgulhosos e felizes pela sua pequena bisneta.

Obrigada a todos os meus primos e tios que, apesar da distância, sempre estiveram perto de mim e me mostraram muito carinho, especialmente ao meu tio Maurizio, porque ele sempre consegue fazer-me sorrir e rir com gosto e porque ele está sempre pronto para me ajudar.

Aos meus amigos que se tornaram uma segunda família para mim. Que sempre estiveram ao meu lado passo depois de passo, e que me apoiaram e suportaram; com eles compartilhei os melhores anos da minha vida, todos os sorrisos, todas as saídas à noite, cada lágrima e cada alegria que me ajudaram a concluir este caminho com tanta felicidade, pessoas que sempre permanecerão na minha alma e no meu coração.

A todos os professores que têm sido meus guias durante esses 5 anos, professores humanos, profissionais, bons e sempre prontos para me ajudar em momentos de

dificuldade. É graças a cada uma dos seus ensinamentos, académicos e pessoais, que hoje sou a pessoa que sou e nunca deixarei de agradecer a eles, porque eles também foram mestres de vida para mim e eu vou sempre ficar com eles no meu coração.

ÍNDICE GERAL

Índice de figuras.....	viii
Índice de quadros.....	ix
Índice de tabelas	x
Abreviaturas e siglas.....	xi
I. INTRODUÇÃO.....	1
Materiais e Métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
1. DOENÇA PERIODONTAL.....	3
1.1. Definição e etiologia.....	3
1.2. Classificação das doenças periodontais.....	3
1.3. Epidemiologia (incidência e prevalência).....	3
1.4. Patogénese.....	3
1.5. Manifestações da doença.....	4
1.6. Fatores de risco.....	5
2. ATEROSCLERSE.....	5
2.1. Definição e eventos e consequências.....	5
2.2. Anatomia vascular.....	5
2.3. Epidemiologia (incidência e prevalência).....	5
2.4. Patogénese.....	6
2.5. Manifestações da doença.....	6
2.6. Factores de risco.....	7
3. RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ATEROSCLEROSE.....	7
3.1. Mecanismos que explicam a associação.....	7
3.2. Fatores de risco comuns ou fatores de confusão.....	9
III. RESULTADOS.....	9
1. Análise dos estudos.....	9
IV. DISCUSSÃO.....	11
V. CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
ANEXOS.....	a

INDICE DE FIGURAS

Figura1. Diminuição do lúmen arterial por aterosclerose.

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Seleção dos estudos incluídos na revisão.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação resumida das doenças gengivais.

Tabela 2 – Fatores locais, sistêmicos e outros que influenciam a DP.

Tabela 3 – Associação DP/Aterosclerose

Tabela 4 – Efeito do tratamento periodontal nas doenças cardiovasculares

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC- acidente vascular cerebral

CAL- nível de inserção clínica

cIMT- rigidez/elasticidade da íntima media

CT-colesterol total

DCV- doença cardiovascular

DP- doença periodontal

EAM- enfarte agudo do miocárdio

ECR- ensaio clínico controlado randomizado

ERS- taxa de sedimentação de eritrócitos

ETS- fumo ambiental

FDG- fludesoxiglicose

HDL- lipoproteínas de alta densidade

HT- hipertensão arterial

ICAM-1-adesão intercelular do tipo 1

IC- intervalo de confiança

IG- inflamação gengival

IL-1- interleucina 1

IL-6- interleucina 6

LDLs -lipoproteínas de baixa densidade

MA- meta-análise

MACE- eventos cardiovasculares adversos principais

MPM- metaloproteínases

NADPH- óxidase dinucleotídeo fosfato

ON- óxido nítrico

PCR- proteína C-reativa

PD- profundidade de sondagem

Pg- prostaglandinas

PGE 2- prostoglandinas E2

POR- razões de probabilidades de prevalência

PWV- velocidade de onda pulsada

RS- revisão sistemática

TNF- fator de necrose tumoral

VCAM-1- adesão de células vasculares do tipo 1

I. INTRODUÇÃO

A nível mundial a cardiopatia isquémica e o acidente vascular cerebral (AVC) são responsáveis por mais mortes do que todos os cancros em conjunto. E, apesar de todos os avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento, estima-se que a sua percentagem atingirá os 31,7% em 2030. Estas patologias devem-se principalmente à aterosclerose (Pinho, M., 2011). 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 (Touyz, L., 2008). Por sua vez, a DP define-se como uma doença crónica, infecciosa/inflamatória, de etiologia multifatorial (Sanz, *et alii.* 2010). Desde o final dos anos 80 a DP tem vindo a assumir um lugar de destaque como possível fator envolvido na etiopatogenia da DA (Pinho, M., 2011).

Diversas teorias têm surgido tentando explicar o mecanismo de associação entre ambas as patologias. Tal como na DP considera-se que, a aterosclerose seja desencadeada em parte por um processo inflamatório crónico (Lockhart *et alii.* 2012). Desta forma, uma possível relação bidirecional poderia ser estabelecida: a DP influencia e é influenciada pela doença sistémica (Brunetti, 2003).

É objectivo deste trabalho avaliar o que existe descrito na literatura acerca desta associação entre a doença periodontal e a aterosclerose e desta possível relação bidirecional.

Para tal, realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo ao motor de busca Medline/Pubmed, com as seguintes palavras-chave: *periodontitis, atherosclerosis, cardiovascular disease*. As palavras-chave foram associadas com recurso ao marcador booleano AND em diferentes combinações. Foram analisados todos os artigos publicados em inglês, italiano e português publicados nos últimos cinco anos. Dos 81 artigos inicialmente obtido apenas 15 estudos foram incluídos por considerarem esta possível associação.

O meu particular interesse em fazer uma tese nesta área é alertar e elucidar os profissionais de saúde para a importância de uma abordagem multidisciplinar entre os mesmos, no sentido de promover a prevenção e tratamento destas patologias.

Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca Medline/Pubmed, com as seguintes palavras-chave: *periodontitis, atherosclerosis, cardiovascular disease*. As palavras-chave foram associadas com recurso ao marcador booleano AND em diferentes combinação. Foram analisados todos os artigos publicados em inglês e português.

Os artigos foram selecionados com base em critérios temporais, tendo sido apenas selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos e de acordo com o tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas que consideravam avaliar uma possível associação. A pesquisa através da base de dados resultou na identificação de 81 artigos, tendo sido excluídos de acordo com os critérios de inclusão mencionados 50 artigos. Dos 31 estudos selecionados 12, foram excluídos pelo título/abstract . Assim sendo, foram analisados, ao todo, 15 artigos. (Quadro 1)

II. DESENVOLVIMENTO

1. DOENÇA PERIODONTAL

1.1. Definição e etiologia

A DP é uma infecção crónica (Itamar, 1996), produzida essencialmente por bactérias gram negativas, presentes nas superfícies dentárias e no interior do sulco gengival ou da bolsa periodontal (Lindhe *et alii*, 2005), sendo atualmente considerada a segunda maior causa de patologia dentária na população humana de todo o mundo (Almeida *et alii*, 2006). É por meio dos microrganismos do biofilme dentário, fator etiológico primário da DP, que o tecido conjuntivo e o osso alveolar se danificam, gerando diversas reações inflamatórias e imunológicas. (Vieira *et alii*. 2010).

1.2. Classificação das doenças periodontais

Em 1999, a *American Academy of Periodontology* organizou um workshop internacional, presidido por Gary Armitage, com o propósito de estabelecer um consenso sobre as condições e as DP visando uma melhor compreensão das apresentações das doenças e as suas diferenças (Armitage, G., 1999) (Tabela 1).

1.3. Epidemiologia (incidência e prevalência)

Scherp (1964) realizou uma pesquisa bibliográfica de alguns estudos que incidissem sobre a prevalência de DP e chegou às seguintes conclusões: 1) a DP é um problema de saúde pública a nível mundial que afeta a maioria da população adulta depois dos 35-40 anos de idade; 2) a doença começa por se manifestar como uma gengivite que, se não tratada pode evoluir para doença periodontal destrutiva, em pacientes susceptíveis; 3) mais de 90% das variações de severidade da DP na população podem explicar-se pela idade e pela higiene oral (Papapanou e Lindhe, 2015). Atualmente estima-se que na maioria da população adulta, cerca de 3 em cada 4 pessoas sejam portadoras de DP. A gengivite afeta quase a totalidade da população quer infantil, quer adulta. A Periodontite, por outro lado, afeta quase um em cada dois adultos com mais de 35 anos. No entanto, somente 10% da população sofre das formas mais severas de doença periodontal (Ribeiro, 2015, cit *in*. SPPI 2018).

1.4. Patogénese

A periodontite é uma doença crónica, infecciosa/inflamatória, de etiologia multifatorial

(Sanz *et alii*. 2010). Como fator iniciador, apresenta um elevado crescimento complexo de espécies orais que têm um potencial periodonto patogénico elevado incluindo bactérias Gram negativas como *Agrigaribacter actinomycetemcomitans* e *porphyromonas gingivalis* (Pussinen *et alii*. 2004). O hospedeiro, na presença de bactérias específicas, inicia uma forma de defesa, que depois condiciona o fato de ocorrerem ou não lesões a nível celular e tecidual (Almeida *et alii* .2006). Esta defesa pode ser inespecífica (inata), ou específica (adaptativa). A presença de bactérias e as suas toxinas estimulam neutrófilos, fibroblastos, monócitos e células epiteliais. Os neutrófilos são ativados com o objectivo de libertarem as metaloproteínases (MPM) que levam à destruição do colagénio. As restantes células envolvidas promovem a libertação de prostaglandinas (Pg), especialmente de PgE2 que, por sua vez, induzem a libertação de citocinas, entre as quais interleucina 1 (Il-1), interleucina 6 (Il-6) e fator de necrose tumoral (TNF), que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos. Estas células, ainda que indiretamente, levam também à lise do colagénio por estimulação das MPM (Almeida *et alii*, 2006).

1.5. Manifestações da doença

As duas formas de apresentação da DP, são a gengivite e a periodontite, distinguindo-se através de características clínicas, histológicas e radiológicas.

A expressão DP é usada para designar, genericamente, um conjunto de manifestações patológicas que afetam o periodonto ou as estruturas de suporte dos dentes (Lindhe *et alii*, 2005) podendo, de uma forma genérica, dividir-se em gengivite e periodontite. A gengivite define-se como uma inflamação restrita da gengiva, em que, apesar das alterações patológicas, o epitélio de união se mantém unido ao dente, não havendo perda de inserção (Brandão, *et alii*. 2011). Os seus sinais e sintomas são: cor avermelhada e sangramento gengival. É uma condição totalmente reversível se a placa dentária, causadora da inflamação, for removida. (Sanz, *et alii*. 2010)

A periodontite, por sua vez, é uma inflamação dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microrganismos específicos ou grupos de microrganismos específicos. Ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem até haver destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, havendo migração apical do epitélio de união com formação de bolsas, retração gengival ou ambas (Brandão, *et alii*. 2011). A destruição do ligamento periodontal dos dentes é irreversível (Sanz, *et alii*. 2010). O

processo de perda do osso alveolar surge pela formação de bolsas periodontais patológicas com destruição das fibras do ligamento periodontal (LP), as quais promovem a fixação do dente ao osso alveolar (Pussinen, *et alii.* 2004).

1.6. Fatores de risco

A evolução da DP esta dependente de fatores locais e sistêmicos. Na tabela em anexo estão expostos factores locais, sistêmicos e outros fatores que influenciam a DP.(Tabela 2).

2.ATEROSCLEROSE

2.1.Definição, eventos e consequências

A aterosclerose e ateroma descrevem a natureza anatomopatológica das lesões ateroscleróticas, provém da junção de *athero*, *oma* e *skleros*, que significam gordura, massa e duro. (Silva, *et alii.*, 2007). Consiste numa doença que acomete mais frequentemente as artérias de grande e médio diâmetro, cujas lesões de gordura, resultado do acumular progressivo de células inflamatórias, células musculares lisas e de lípidos, assim como de tecido conjuntivo (Rubin *et alii.* 2006), sobre as paredes íntima e média das artérias (Guyton e Hall, 2003). Após a ocorrência de uma lesão no endotélio vascular, os monócitos e lípidos começam a acumular-se no local. Os monócitos atravessam o endotélio e acabam por penetrar a camada íntima, diferenciando-se em macrófagos. (Guyton e Hall, 2003). Já os macrófagos mononucleares podem ser detentores de um papel central, uma vez que participam no acumular de lípidos e na libertação de factores de crescimento (Rubin *et alii.* 2006).

2.2. Anatomia Vascular

Para compreender melhor a aterosclerose é importante reconhecer a estrutura e função das artérias. Estas são constituída por 3 camadas concêntricas: **a íntima** (mais interna) com um revestimento basal coberto por endotélio que regula a hemóstase, a trombose, o tónus e a permeabilidade vascular; **a média**, com músculo liso vascular e que controla o tónus vascular; e **a adventícia** (mais externa) que transporta sangue e inervação para a artéria propriamente dita (Perdigão C. , 2011). (Figura 1).

2.3. Epidemiologia (incidência e prevalência)

As DC são a principal causa de mortalidade nos países ocidentais. De acordo com a

organização mundial de saúde (OMS), nomeadamente nas sociedades ocidentais, a aterosclerose é uma doença universalmente presente, ocorrendo com maior ou menor grau de severidade em todos os indivíduos a partir de uma certa faixa etária. Apesar das suas principais complicações clínicas, tais como a enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou o acidente cardiovascular (AVC) que ocorrem, habitualmente, na meia idade ou na velhice, existem inúmeras evidências que comprovam que o processo arteriosclerótico se inicia na infância ou na juventude e que vai progredindo silenciosamente durante décadas até a idade adulta (fase pré-clínica), altura em que podem surgir os sintomas e os sinais da doença. As suas consequências dependem, no entanto, das interações entre a predisposição genética individual e os diferentes fatores de risco cardiovascular. Assim, a doença pode ter a sua velocidade de desenvolvimento acelerada ou retardada. (Pinho, M., 2009).

2.4. Patogénese

Do ponto de vista patológico, a aterosclerose é o resultado da alteração da permeabilidade do endotélio vascular da camada íntima, com a entrada de lipídios e células inflamatórias na parede arterial, que são elementos precursores da placa aterosclerótica (Almeida, C. e Dias, L. 2008). Normalmente, ocorre deposição de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) nas células endoteliais. Estas LDLs são hidrolisadas em fosfolipídios, triglicerídeos, proteínas e colesterol. Após a hidrólise, alguns receptores são expressos na membrana celular e outros produtos são utilizados na recomposição da membrana celular, como é o caso do colesterol (Jorge, P. 1997). Na presença de hipercolesterolemia ou de situações que agravem a deposição dos LDLs, ocorre maior consumo de óxido nítrico (ON) na célula endotelial e maior produção de radicais livres, acarretando uma disfunção do metabolismo dos ácidos gordos, das apoproteínas, da lecitina e da proteína G. O resultado final é a incapacidade do endotélio em responder adequadamente às agressões sistemáticas (Jorge P., 1997). Neste contexto, ocorre a diminuição da produção de ON pelas células endoteliais, maior migração de monócitos para a parede arterial e formação das células espumosas, que são ricas em gordura, evoluindo progressivamente para placa aterosclerótica (Paizan, M. e Martin, J. 2009; Ramirez *et alii*. 2011).

2.5. Manifestações da doença

A DA pode evoluir sem qualquer sintoma ao longo de várias décadas, na medida em que as manifestações e complicações mais importantes apenas acontecem quando as placas de ateroma já alcançaram um determinado volume. Tanto as manifestações como as

complicações da aterosclerose dependem da localização das artérias afectadas. Quando são volumosas, as placas de ateroma provocam, em primeiro lugar, a parcial obstrução da circulação sanguínea no interior das artérias afectadas, com a consequente diminuição do envio de sangue oxigenado para os tecidos que são irrigados (isquemia) (Santos, M. *et alii*, 2008). O défice de irrigação acentua-se à medida que as placas de ateroma crescem e, caso o processo não seja travado, é provável que se produza a qualquer momento uma total obstrução do fluxo sanguíneo, o que poderá provocar eventos graves como **EAM ou um AVC**. Uma outra complicação frequente e grave da DA é a **embolia**, que se produz quando parte da própria placa de ateroma é libertada e arrastada pela corrente sanguínea até parar num vaso de menor calibre e o obstruir. Por fim, igualmente importante é a complicação da DA que ocorre quando uma placa de ateroma, durante o seu crescimento, consegue infiltrar-se entre a túnica íntima e a camada muscular da parede arterial, criando um espaço anómalo entre as duas, o que se conhece como **dissecção**. A dissecção é uma das complicações mais graves da aterosclerose (Santos, M. *et alii*, 2008).

2.6. Fatores de risco

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da DA são a hiperlipoproteinemia, o aumento da agregação plaquetária, a diminuição das células endoteliais vasculares e o aumento da proliferação de células lisas. Os leucócitos, monócitos e macrófagos estão presentes na lesão aterosclerótica, sugerindo reação inflamatória no seu desenvolvimento (Belay, B. Belamarich, P, Racine, A., 2004). Tem sido demonstrado que a aterosclerose não é simplesmente uma doença de depósito de lipídeos e que a inflamação tem papel fundamental na iniciação, progressão e desestabilização do ateroma (Ibert M., *et alii*, 2001).

Fatores externos, como a dieta, o tabagismo, o exercício físico e os medicamentos, representados principalmente pelas estatinas e pelos antiagregantes plaquetários, podem modificar a evolução da doença aterosclerótica e melhorar o controlo dos fatores de risco, diminuindo a expressão das moléculas de adesão e melhorando a resposta endotelial nos pacientes com aterosclerose (Ramirez *et alii*. 2011).

3. RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ATEROSCLEROSE

3.1. Mecanismos que explicam a associação

Quando uma relação causal se estabelece, baseando-se na evidência entre um factor causal e uma patologia, torna-se imprescindível a criação de um modelo ou uma explicação biológica, para que se entenda como se relacionam dois processos tão distintos. (Castro *et alii*. 2001). A inflamação periodontal, associa-se aos marcadores inflamatórios sistémicos, visto serem os mesmos, proteína c-reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6), estabelecendo assim uma associação entre inflamação sistémica e inflamação periodontal (Sanz *et alii*. 2010). A interação que resulta da relação endotélio, monócitos e plaquetas, vem contribuir indiretamente para desfechos cardiovasculares adversos, que estão relacionados com situações de ruptura da placa de ateroma em indivíduos com periodontite (Lockhart *et alii*. 2012). Esta interação, entre lipopolissacarídeos bacterianos e os monócitos, que leva à liberação de várias citocinas é fundamental para a iniciação e progressão da DP, além dos seus efeitos sistémicos, como a aterogénese e a trombogénese. As elevações das concentrações de PCR aumentam o risco de eventos cardiovasculares em 1,9 vez (Balan, H., 2010).

As manifestações clínicas da DP 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 protetora contra o processo inflamatório e o potencial patogénico das bactérias podem ser a causa principal das diferenças encontradas na susceptibilidade à DP (Scannapieco, F. *et alii*. 2010).

As bactérias que residem na interface subgengival podem disseminar sistemicamente e influenciar direta ou indiretamente, a fisiopatologia do ateroma. Os lipopolissacarídeos e outros produtos a partir de bactérias gram negativas podem estimular a inflamação sistémica que eventualmente atua direta ou indiretamente, nas paredes vasculares que induzem um estado de disfunção endotelial (Sanz, *et alii*. 2010).

A relação entre a DP e a DA pode ser explicada através de duas teorias: pela ação de citocinas inflamatórias circulantes, que estimulam a aterogénese, ou através da ação direta de bactérias patogénicas, que penetram no sistema circulatório pelas gengivas inflamadas. Um modelo hipotético como base biológica sugere que os indivíduos com doenças cardíacas e periodontais possuem uma resposta imunológica exacerbada mediante as infecções bacterianas (Friedewald V. *et alii*, 2009). Essa resposta é explicada por uma capacidade secretória de células monocíticas alteradas, libertando níveis

elevados de mediadores pró-inflamatórios, como PGE-2, IL-1 β e TNF- α . As pessoas com este fenótipo monocítico hiper inflamatório secretam cerca de 3 a 10 vezes mais mediadores em resposta aos lipopolissacarídeos bacterianos, quando comparadas com pessoas fenotípicamente normais. (Beck J. *et alii*, 2005).

3.2. Fatores de risco comuns ou fatores de confusão

A DP é uma patologia crónica em que está presente um processo inflamatório marcado responsável pela perda de componentes do periodonto. Vários são os estudos que procuram identificar uma associação entre a DP e DC. Alguns desses estudos procuram determinar níveis plasmáticos de alguns factores de risco para DC em doentes com DP.

Destaca-se o estudo de Buhlin K. *et alii*. (Buhlin,K., *et alii*. 2009). Neste estudo foram comparados dois grupos: um incluindo pacientes com DP (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; interferão 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). Depois de analisadas as colheitas e estudados os dados obtidos os autores encontraram uma associação entre diversos factores de risco para doenças cardiovasculares e periodontite. Este estudo evidenciou uma associação entre o nível de factores de risco relevantes para doença cardiovascular e periodontite, nomeadamente, no que se refere a níveis de colesterol HDL, níveis de glicemia no sangue e valores de PCR. Estes factores poderão contribuir para um risco aumentado de DC em doentes com periodontite. Estes dados poderão, em parte, suportar a preposição de que existe uma associação entre estas duas patologias (Carrollo, C., *et alii*., 2010; Liu, J.. *et alii*.,2010).

III. RESULTADOS

1. Análise dos estudos

A análise dos artigos foi feita em tabelas, em anexo, (Tabela 3, Tabela 4). Foram explorados todos os aspectos importantes dos artigos, nomeadamente tipo de estudo realizado, objetivos dos mesmos, estudos incluídos, resultados, conclusões e

considerações pertinentes. Foram analisados criteriosamente 15 artigos: 7 ensaios clínicos randomizados (ECR); 4 revisões sistemáticas (RS) e 4 revisões sistemáticas+meta-análises (RS+MA).

Associação DP/Aterosclerose (Tabela 3):

Em 2014, Lafon, A. e os seus colaboradores (col.) elaboraram um estudo com o objetivo de determinar se existe relação entre a DP e a incidência de AVC. Os resultados apontam para uma relação entre estas duas patologias. Em 2015, Schmitt, A. e col. realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a relação entre a periodontite e a rigidez/elasticidade arterial. Martin, R. *et alii.*, em 2016, realizaram um estudo com o propósito de determinar a associação entre a DP e a hipertensão arterial e perceberam que as doenças periodontais estão associadas a um maior risco de hipertensão arterial. Já em 2017, Leira, Y. e col. tentaram também eles avaliar, através de uma RS+MA, se existe relação entre a periodontite e os acidentes vasculares isquémicos e se sim qual a sua significância. Os resultados obtidos mostram que a associação entre a presença de periodontite e acidentes isquémicos é estatisticamente significativa. Dietrich, T. e col. em 2013 realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a evidência epidemiológica da relação entre periodontite e doenças cardiovasculares arteroscleróticas. Também Reyes, L. e col. no mesmo ano realizaram um estudo com o mesmo propósito. No estudo elaborado por Reyes e col., existiu fraca evidência de que bactérias periodontais humanas, utilizada nos modelos animais em estudo, possam conduzir a placas de ateromas. Ainda em 2013, Kelly, J. e col. tentaram avaliar a qualidade dos estudos publicados até então, que focassem sobre a relação entre periodontite e doenças cardiovasculares. Dos 13 estudos analisados, 9 deles satisfazem 6 ou mais dos critérios colocados pelos autores. Sharma, A. e col. em 2014 realizaram um estudo com o mesmo propósito tendo concluído que existe associação entre as duas patologias mas não há conhecimento sobre a extensão.

Efeito do tratamento periodontal nas doenças cardiovasculares (Tabela 4): Teeuw, W. e col. realizaram uma RS+MA em 2014, com o objetivo de avaliar se o tratamento periodontal tem influência na aterosclerose. Este estudo permitiu perceber que o tratamento periodontal melhora a função endotelial e reduz os níveis dos biomarcadores

de aterosclerose, principalmente em pacientes periodontais portadores de outras patologias (doença cardiovascular e/ou diabetes). Koppolu, P. e col. em 2013 realizaram um estudo com o intuito de determinar se na presença de periodontite, o tratamento periodontal têm influência sobre os níveis de PCR e TNF. Houve diminuição mas esta não foi estatisticamente significativa. Subramanian, S. e col. em 2013 realizaram um estudo com para avaliar o efeito das estatinas na DP e descobriram que altas doses de atrovastatina reduzem a inflamação periodontal. Em 2014, Caula A. e col. realizaram um estudo com o propósito de avaliar a influência do tratamento periodontal não cirúrgico nos biomarcadores inflamatórios relacionados com a doença cardiovascular. Os resultados obtidos sugeriram que o tratamento periodontal não cirúrgico foi efetivo na redução dos níveis dos biomarcadores inflamatórios. Também em 2014, Kapellas, K. e col. elaboraram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento periodontal sobre as artérias obtendo resultados positivos que afirmam que este tratamento reduz a espessura arterial mas não melhora a sua função. O estudo de Cullinan, M. e col., realizado em 2015 teve como objetivo avaliar a influência do Triclosan nos biomarcadores cardiovasculares em pacientes portadores de doença cardiovascular e os resultados sugerem que a presença do Triclosan nos dentífricos influenciou alguns biomarcadores mas o significado clínico não é claro. Chou S. e col. realizaram um estudo onde pretenderam identificar as alterações adversas cardiovasculares a longo prazo de pacientes com DP mas tratados da mesma concluindo que periodontite severa tratada está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos (MACE).

IV. DISCUSSÃO

A associação entre DP e o desenvolvimento de DA tem sido amplamente pesquisada nos últimos anos. É objetivo deste trabalho tentar perceber o que o Médico Dentista pode fazer para auxiliar pacientes portadores de DC e concomitantemente de DP ou com predisposição para adquirir a mesma.

A DP é uma doença imunológica crônica multifatorial que se estabelece em resposta a antígenos periodontopatogênicos (Pihlstrom B., Michalowicz B. e Johnson N., 2005). Nesta doença, ocorre uma inflamação dos tecidos de suporte dos dentes e, por conseguinte, uma extensão desta inflamação da gengiva para o osso adjacente e LP. (Cortelli JR, et alii, 2005). Já a aterosclerose constitui uma das principais causas de

morbilidade no mundo. A sua expressão laboral pode ser através de marcadores inflamatórios, como a PCR e/ou o espessamento da parede arterial. (Toregeani, J. *et alii.*, 2014).

A associação entre DP e doença arteriosclerótica tem recebido considerável atenção. No entanto os resultados obtidos entre os diferentes estudos variam consideravelmente. Ao longo deste trabalho foram analisados 15 artigos, publicados nos últimos 5 anos, que exploram esta associação. Olhando para os resultados destes artigos podemos perceber que o tratamento periodontal tem efeito positivo nas DC (Caula A., 2014; Kapellas, K., 2014; Teeuw, W., 2014). O tratamento periodontal é de facto um factor importante na redução inflamatória, uma vez que a periodontite parece influenciar a evolução arteriosclerótica. Contudo, nesta possível associação é impossível estabelecer uma relação causa-efeito. Koppolu, K. em 2013 e Sharma, A. em 2014, juntamente com outros colaboradores também tentaram estudar o mesmo.

No entanto, os resultados que obtiveram não foram estatisticamente significativos. É curioso notarmos que estudos realizados em datas relativamente próximas tenham resultados dispares. As diferenças encontradas em termos de resultados podem eventualmente dever-se: à utilização de critérios de seleção e metodologias diferentes entre os diversos estudos; ao recurso a diferentes tamanhos de amostra; ao recurso a diferentes parâmetros de avaliação da doença periodontal e diferentes técnicas de monitorização dos estudos; às diferentes definições de doença periodontal utilizadas.

No que diz respeito ao factor idade para Chou S. e os seus colegas de investigação (2015), a mesma possui influência. A periodontite severa tratada foi associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares entre os pacientes mais velhos, mas não entre os pacientes mais jovens (< ou igual a 60 anos de idade). No fundo conseguiram demonstrar uma associação entre as duas patologias (doença periodontal e eventos cardiovasculares) e a relevância de demonstrar aos pacientes com mais idade a importância da saúde geral para obter uma boa saúde oral. DP não se encontra somente relacionada com factores genéticos (Sanz *et alii*, 2010) outros factores de risco estão associados ao aumento da probabilidade de desenvolver doença periodontal, como é o caso do tabagismo e da idade (Brunetti, 2003). Também a aterosclerose é favorecida por estes dois factores o que leva a crer que a prevenção, pelo menos no que diz respeito a hábitos tabágicos, é a melhor abordagem de carácter preventivo para evitar estas duas patologias.

De todos os estudos analisados, o que merece especial destaque, embora não seja o mais recente é o estudo elaborado por Kelly, J. e colaboradores.(Kelly, J. *et alii* 2013) Este estudo teve como principal objetivo analisar a qualidade das RS publicadas que se focam na associação entre periodontite e doenças cardiovasculares. 13 estudos foram susceptíveis de análise e foram avaliados perante critérios previamente estabelecidos pelos autores. Dos 13 estudos, 9 deles satisfazem 6 ou mais critérios impostos pelos autores. As RS analisadas sobre a associação entre periodontite e doença cardiovascular exibem diferenças significativas quanto à sua metodologia. A definição de critérios de inclusão e exclusão é fulcral.

A existência de fatores de confusão, como por exemplo a inclusão de doentes com hábitos tabágicos e a discrepância de idades, enviesam os resultados; certamente estes fatores também podem ter contribuído para a heterogeneidade dos resultados encontrados; estes deverão ser erradicados em futuros estudos. Os fatores de confusão impedem que conclusões claras sejam formuladas, visto que ambas, DA e DP, têm fatores de risco em comum. É um exemplo desta situação o hábito de fumar, que aumenta a incidência tanto da DP quanto da DA, podendo dar uma falsa impressão de que a aterosclerose aumenta a incidência da periodontite ou vice-versa (Genco R, Offenbacher S, Beck J., 2002).

V. CONCLUSÃO

Após a realização deste trabalho e análise detalhada dos artigos que relacionam a aterosclerose e doença periodontal podemos assumir que: 1) A saúde oral e a saúde geral estão intimamente relacionadas entre si e também têm muitos fatores de risco em comum(Petersen, P., Ogawa, H. (2005); 2) como fatores de risco comuns, associados à DA e DP, podemos apontar a *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial sistémica, e o tabagismo, 3) a motivação da higiene oral, assim como o tratamento periodontal em pacientes portadores de DP, pode diminuir a expressão dos marcadores inflamatórios da DA.

Sendo impossível controlar determinados fatores de risco em alguns pacientes, tais como idade, outras doenças crónicas associadas, torna-se imprescindível consciencializar os pacientes portadores de doença arteriosclerótica que as visitas regulares ao Médico Dentista são essenciais quer para a manutenção da saúde oral quer para a manutenção da saúde em geral.

Do mesmo modo, os doentes periodontais com patologias cardiovasculares deverão visitar regularmente o Cardiologista regularmente para que ambas as patologias sejam criteriosamente e cuidadosamente controladas.

O facto de existirem alguns resultados inconsistentes, como é perceptível através dos estudos analisados ao longo deste trabalho, evidencia a necessidade de montar estratégias nomeadamente no que concerne à metodologia e desenho dos estudos para que num futuro breve possamos ter estudos com resultados consistentes e similares e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores destas duas patologias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

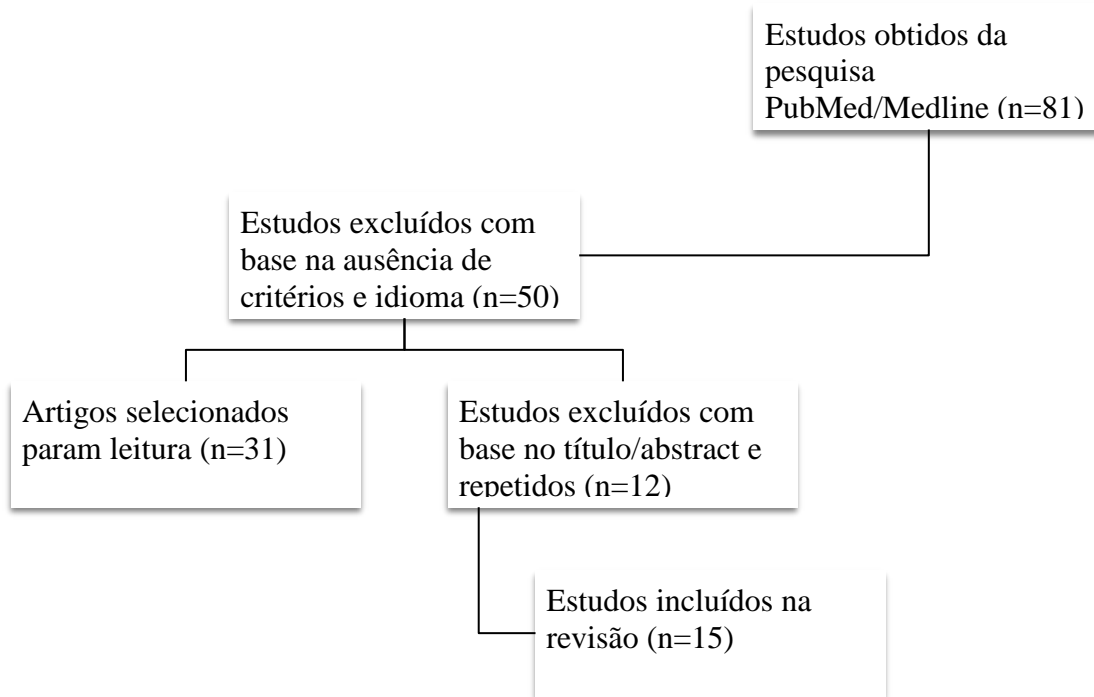
1. Almeida, RF. *et alii* (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Clin Geral*. 22,pp.379-390.
2. Almeida, CSL, Dias, L. (2008). The importance of inflammatory cytokynes in the causal relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *Rev ABO Nac*, 16(5),pp.294-8.
3. Almeida, V. (2013). Relação da doença periodontal com a doença cardiovascular: revisão bibliográfica. *Tese de dissertação de Mestrado integrado em Medicina Dentaria, Universidade Católica Portuguesa, Viseu*.
4. American Heart Association Journals. (2011). Targeting Proteases in Atherosclerosis: Hitting the Nail With the Hammer. [Em linha]. Disponível em <<http://circ.ahajournals.org/content/124/23/2480.short>>. [Consultado em 23/4/2018].
5. Armitage, M. (1999). Development of a Classification System Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol*, 4(1), pp.1-6.
6. Arrmitage, G. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 34(1), pp.9–21.
7. Balan, H. (2010). Do cardiovascular and periodontal diseases have a close, causal relationship? *Rom J Intern Med*, 48(2), pp.121-9.
8. Beck, J. *et alii*. (2005). Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation*, 112(1), pp.19-24.
9. Belay, B, Belamarich, P, Racine, A. (2004). Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev*, 25(1), pp.4-6.
10. Brandão, D, Silva, A, Penteadó, L. (2011). Relação bidireccional entre a doença periodontal e a diabetes mellitus. *Odontol Clín-Cientif*, 10(2), pp.117-120.
11. Brunetti, M. (2003). *Periodontia Médica, Ed Senac, São Paulo*.
12. Buhlin, K. *et alii* (2009). Risk Factors for Atherosclerosis in Cases with Severe Periodontites. *J Clin Periodontol*, 36, pp.541-549.
13. Buhlin, K. *et alii* (2009). Periodontal Treatment Influences Risk Markers for Atherosclerosis in Patients with Severe Periodontitis. *Atheroscler*, 206, pp.518-522.
14. Carrollo, C. *et alii* (2010). Periodontal Disease and Carotid Atherosclerosis: Are Hemodynamic Forces a Link? *Atheroscler*, 213, pp.263-267.
15. Castro, L, Segastibelza, L, Martínez, A. (2001). Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares? *Av Periodontol Implantol*, 13, pp.33-44.
16. Caúla, A. *et alii* (2014). The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 41(9), pp.875-82.
17. Chou, S. *et alii* (2015). Major Adverse Cardiovascular Events in Treated Periodontitis: A Population-Based Follow-Up Study from Taiwan. *PLoS One*, 10(6), e0130807.
18. Cullinan, M. *et alii* (2015). The Influence of Triclosan on Biomarkers of Cardiovascular Risk in Patients in the Cardiovascular and Periodontal Study (CAPS): A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*, 86(7), pp.847-55.

19. Dias, L., Piol, S. e Almeida, C. (2006). Atual classificação das doenças periodontais. *UFE Rev Odontol*, B(2),pp.59–65.
20. Dietrich, T. *et alii* (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incidente atherosclerotic cardiovascular disease. *J Peridontol*, 84 (4 Suppl.), S70-S84.
21. Friedewald, V. *et alii* (2009). And the American Journal of Cardiology, and the Journal of Periodontology and American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 104(1), pp.59-68.
22. Guyton AC, Hall, JE. (2003). Tratado de Fisiologia Médica. 11.a Edição. São Paulo. *Elsevier*.
23. Ibert, M. *et alii* (2001). Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial Cohort Study. *JAMA*, 286, pp.64-70.
24. Jorge, P. (1997). Endotélio, lípidos e aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, 68(2), pp.129-34.
25. Kapellas, K. *et alii* (2014). Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension*, 64(4), pp.702-8.
26. Kelly, J. *et alii* (2013). The association between periodontitis and coronary heart disease: a quality assessment of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*, 144(4), pp.371-9.
27. Kopollu, P. *et alii* (2013). Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J*, 15, 92.
28. Lafon, A. *et alii* (2014). Peridontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol*, 21(9), pp.1155-61
29. Leira, Y. *et alii* (2017). Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 32(1), pp.43-53.
30. Lindhe, J, Lang, N, Karring, I. (2008). Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5a Edição, Oxford, *Blackwell Munksgaard*.
31. Liu, J. *et alii* (2010). Evaluation of Serum Levels of C- Reactive Protein and Lipid Profilis in Patiens with Chronic Periodontites and/or Coronary Heart Disease in an Ethnic Han Population. *Quintessence*, 41, pp.239-347.
32. Lockhart, P. *et alii* (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125 (20), pp.2520-44.
33. Martin, R. *et alii* (2016). Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 180, pp.98-112.
- Mealey, B, Ocampo, G. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*, 44(1), pp.127–53.
34. Michael, G. *et alii* (2004). Periodontia Clínica. 11ª ed. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*.
35. Paizan, M, Martin, J. (2009). Association between periodontal disease, cardiovascular disease and hypertension. *Rev Bras Hipertens*, 16(3), pp.183-5.
36. Paoletti, R, Gotto, A, Hajjar, D. (2004). Inflammation in atherosclerosis and implications for

- therapy. *Circulation*, 109 (3), pp.20-6.
37. Papapanou, P, Lindhe, J. (2005). *In: Lindhe J, & Lang N. (2005). Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan SA.*
 38. Petersen, P, Ogawa, H. (2005). Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *J Periodontol*, 76(12), pp.2187–93.
 39. Perdigão, C. (2011). Risco Cardiovascular Global. *Rev Factores de Risco*, 20, pp.58-61.
 40. Pinho, M. (2009). Periodontite e aterosclerose. *Tese de dissertação de Mestrado em Medicina Dentária, Universidade Fernando Pessoa, Porto.*
 41. Pinho, M., Teixeira, J. (2011). Association between periodontitis and stroke (CVA). *Rev Port Estomator Med Dent Cir Maxilofac*, 52(2), pp.115-21.
 42. Pussinen, P. *et alii* (2004). Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke*, 35(9), pp.2020-3.
 43. Ramírez, J, Arce, R, Contreras, A. (2011). Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 12(1), p.46.
 44. Reyes, L. *et alii* (2013). Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Periodontol*, 84 (4.suppl.), S30-S50.
 45. Rubin, E. *et alii* (2006). Patologia, Bases clínico patológicas da Medicina, 4ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan SA.
 46. Santos, M. *et alii* (2008). Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq. Bras. Cardiol*, 90(4), pp.276-283.
 47. Sanz, M. *et alii* (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular disease- scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *Eur Heart J Supplements*, 12(B1), pp.B3– B12.
 48. Scannahoeco, F, Dasanayake, A. (2010). Does Periodontal Therapy Reduce the Risk for Systemic Disease? *Dent Clin N Am*, 54, pp.163-181.
 49. Shmitt, A. *et alii* (2015). Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 42(11), pp.977-87.
 50. Silva, J. e Saldanha, C. (2007). Fatores de risco Cardiovascular: componentes Hemorreológicos e Hemostasiológicos. *Rev Port Cardiol*, 26, pp.161-82.
 51. Sharma A, *et alii*. (2014). A study of C-reactive protein, lipid metabolism and peripheral blood to identify a link between periodontitis and cardiovascular disease. *Biotech Histochem*, 89(8), pp.577-82.
 52. Sociedade Portuguesa de Periodontia e Implantes, (2018). **[Em linha]. Disponível em** <orgefiliperibeiro.com/sppsiite/pacientes.php#>>. **[Consultado em 1-04-2018].**
 53. Söder B, Meurman J, Söder P. (2015). Gingival Inflammation Associates with Stroke-A Role for Oral Health Personnel in Prevention: A Database Study. *PLoS One*, 10(9), e0137142.
 54. Teeuw W, *et alii*. (2014). Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 41(1), pp.70-9.

55. Subramanian S, *et alii.* (2013). High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol*, 62(25), pp.2382-2391.

ANEXOS



Quadro 1. Seleção dos estudos incluídos na revisão

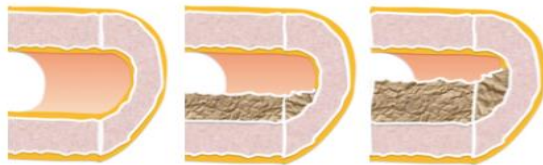


Figura 1. Diminuição do lúmen arterial por aterosclerose.

Induzidas por placa	Não induzidas por placa
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Doenças gengivais associadas apenas à placa <input type="checkbox"/> Doenças gengivais modificadas por fatores sistémicos <input type="checkbox"/> Doenças gengivais modificadas por medicamentos <input type="checkbox"/> Doenças gengivais modificadas por desnutrição 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Doenças gengivais de origem bacteriana <input type="checkbox"/> Doenças gengivais de origem viral <input type="checkbox"/> Doenças gengivais de origem fúngica <input type="checkbox"/> Lesões gengivais de origem genética <input type="checkbox"/> Manifestações de condições sistémicas <input type="checkbox"/> Outras não especificadas
Doenças periodontais	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Periodontite crónica <input type="checkbox"/> Periodontite agressiva <input type="checkbox"/> Periodontite como manifestação de doenças sistémicas <input type="checkbox"/> Doenças periodontais necrosantes <input type="checkbox"/> Abscessos periodontais <input type="checkbox"/> Periodontite associada a lesões endodónticas <input type="checkbox"/> Condições e deformidades congénitas 	
<p>NOTA: as periodontites crónicas e agressivas podem ainda ser classificadas quanto à sua extensão e severidade. Quanto à extensão podem ser localizadas ou generalizadas. A severidade classifica-se de acordo com a perda de inserção clínica expressa em milímetros, podendo ser leve (1 a 2mm), moderada (3 a 4mm), e severa (≥ 5mm) (Newman, 2004; Dias <i>et alii.</i> 2006).</p>	

Tabela 1 – Classificação resumida das doenças gengivais (Dias *et alii.*, 2006; Lindhe, 2005; Armitage G, 1999).

Fatores que influenciam a Doença Periodontal		
Fatores locais	Fatores sistêmicos	Outros
<input type="checkbox"/> Cálculos <input type="checkbox"/> Restaurações mal adaptadas <input type="checkbox"/> Impatação alimentar <input type="checkbox"/> Tratamentos ortodônticos <input type="checkbox"/> Traumatismo oclusal	<input type="checkbox"/> Hormonais <input type="checkbox"/> Nutricionais <input type="checkbox"/> Genéticos	<input type="checkbox"/> Idade <input type="checkbox"/> Raça <input type="checkbox"/> Estatuto socio-económico <input type="checkbox"/> HO precária <input type="checkbox"/> Stress <input type="checkbox"/> Álcool <input type="checkbox"/> Tabagismo

Tabela 2– Fatores locais, sistêmicos e outros que influenciam a DP. (Michael, G. *et alii*, 2004; Mealey, B. e Ocampo, G., 2007)

Associação DP/Aterosclerose (Tabela 3)

Autores/Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Estudos incluídos	Resultados	Conclusões	Considerações
Lafon, A. et alii/ (2014)	MA	Determinar se existe relação entre doença periodontal e incidência de AVC.	9 estudos	Os resultados das metanálises variaram dependendo do resultado considerado e do tipo de AVC. O risco de AVC significativamente aumentado pela presença de periodontite [risco relativo 1,63 (1,25, 2,00)]. A perda dentária também foi um fator de risco para AVC [risco relativo de 1,39 (1,13; 1,65)]. O risco de AVC não variou significativamente com a presença de gengivite. Esta revisão mostra que a periodontite e a perda dentária estão associadas à	O risco de acidente vascular cerebral não variou significativamente com a presença de gengivite. Esta foi revisão mostra que a periodontite e a perda dentária estão associadas à ocorrência de AVC.	Os resultados estão de acordo com os de revisões anteriores, sugerindo uma ligação entre o AVC e as doenças periodontais. Os dados agrupados foram à calculados com base em resultados de estudos de coorte com vários níveis de qualidade. Mais estudos epidemiológicos e clínicos são necessários para esclarecer a relação entre essas doenças inflamatórias. No futuro, o desenvolvimento e uso de indicadores clínicos mais válidos e confiáveis serão essenciais para avaliar com maior precisão a presença

				ocorrência de AVC		de doenças periodontais. Isso permitiria a harmonização dos resultados utilizados e reforçaria a validade dos resultados.
Schmitt, A. et alii/ (2015)	RS + MA	Avaliar a relação entre a periodontite e a rigidez/elasticidade arterial.	10 estudos	Pacientes com periodontite têm rigidez arterial aumentada em comparação com controlos (diferença média de PWV de 0,85 m/s; intervalo de confiança de 95%: 0,53-1,16; p <0,00001). Os dois únicos ensaios clínicos mostraram resultados contraditórios sobre os efeitos do tratamento periodontal na PWV.	Pacientes com periodontite parecem ter valores mais elevados de PWV em comparação aos controlos. O efeito do tratamento periodontal na rigidez arterial permanece incerto.	A presente revisão sistemática e meta-análise tem algumas limitações. Primeiramente, as medidas de VOP foram heterogêneas e envolveram diferentes zonas arteriais. Heterogeneidade também foi observada na definição e avaliação da periodontite, que continua sendo uma fonte potencial de viés de seleção e interpretação. Além disso, os estudos incluídos foram frequentemente realizados em populações específicas (por exemplo, australianos indígenas) ou em pacientes com co-morbidades (por exemplo, pacientes com hipertensão), fatores que limitam a validade externa

						dos achados. Finalmente, devido ao número limitado de estudos disponíveis, o desenho transversal da maioria e o nível geral de evidência devem ser tidos em conta na interpretação dos resultados.
Martin, R. et alii/ (2016)	RS + MA	Determinar a associação entre doença periodontal e hipertensão arterial.	16 estudos	A meta-análise, considerando todos os estudos incluídos (periodontite moderada a severa), mostrou que a presença de TH estava associada à presença de doença periodontal (OR, 1,50; IC95%, 1,27-1,78). Curiosamente, quando apenas os estudos com diagnóstico seguro de periodontite severa e HT foram considerados, um OR = 1,64 (95% IC, 1,23-2,19) foi medido.	As doenças periodontais estão associadas a um maior risco de HT, especialmente para periodontite severa. Entretanto, nenhuma conclusão pode ser feita em relação ao envolvimento causal das doenças periodontais, principalmente devido ao número reduzido de estudos prospectivos disponíveis e questões remanescentes em relação aos mecanismos biológicos subjacentes.	Para reduzir o viés potencial, uma análise estratificada foi realizada, ilustrando o impacto dos critérios de inclusão e ajustes na magnitude da associação
Leira, Y. et alii/(2017)	RS + MA	Avaliar se existe relação entre a periodontite e os acidentes isquêmicos e se sim qual o nível de	8 estudos	Esta meta-análise demonstra uma associação estatisticamente significativa entre	A presente meta-análise demonstrou uma associação entre periodontite e acidente vascular cerebral	

		significância..		periodontite e acidente vascular cerebral isquêmico em ambos os riscos relativos agrupados em coorte em 2,52 (1,77-3,58), e estudos controlados por casos agruparam riscos relativos em 3,04 (1,10-8,43).	isquemico. No entanto, estudos prospectivos bem desenhados devem ser efetuados para fornecer evidências robustas da ligação entre as duas doenças. No caso dos subtipos de AVC isquêmico, outros estudos caso-controle devem ser realizados para investigar se existe alguma associação entre os diferentes subtipos de AVC e periodontite.	
Dietrich, T. et alii / (2013)	RS	Avaliar a evidencia epidemiológica da relação entre periodontite e doenças cardiovasculares arterioscleróticas	12 estudos	Todos os estudos à exceção de 1 reportaram existir associação positiva na relação entre periodontite e doenças cardiovasculares arterioscleróticas.	Existe evidencia de aumento de risco de doenças cardiovasculares arterioscleróticas em pacientes com doença periodontal.	Os autores fazem referencia à falta de estabelecimento de definição universal de DP.
Reyes, L. et alii/ (2013)	RS	Avaliação da evidencia científica existente que refere que as bactérias periodontais contribuem para a aterosclerose.	10 estudos:* in vivo	6 das 7 “provas” foram categorizadas provadas. (ver considerações)	Apesar da fraca evidencia de que bactérias periodontais humanas usada em modelos animais possa provocar ateromas, as 6 das 7 provas que sustentam a teoria de que os patogénios periodontais contribuem	Os dados coletados foram categorizados em sete “provas” de evidencia de que as bactérias periodontais: 1) se disseminam da cavidade oral e alcançam os tecidos vasculares sistêmicos; 2) pode ser encontrado nos tecidos afetados; 3) morar no local afetado; 4) invadir tipos de células afetadas in

					para a aterosclerose.	vitro; 5) induzir aterosclerose em modelos animais de doença; 6) mutantes não invasivos de bactérias periodontais causam patologia significativamente reduzida in vitro e in vivo; e 7) isolados periodontais de ateromas humanos podem causar doença em modelos animais de infecção.
Kelly, J. et alii/ (2013)	RS	Avaliar a qualidade das RS publicadas que se focam na associação entre periodontite e doenças cardiovasculares.	13 estudos	9 estudos satisfazem 6 ou mais dos critérios dos autores.	As RS da associação entre periodontite e doença cardiovascular exibem diferenças significativas quanto a sua metodologia	
Sharma, A. et alii/(2014)	ECR	Avaliar se a presença de periodontite influencia os níveis de proteína c-reativa, o metabolismo lipídico e a circulação periférica.		70 indivíduos, de 25 a 60 anos, foram divididos em três grupos de 20 indivíduos cada. Grupo 1, controles saudáveis; grupo 2, pacientes com diagnóstico de periodontite crônica; grupo 3, pacientes diagnosticados com lesões periodontais agudas, incluindo abscesso periodontal e abscessos pericoronários. Níveis séricos de proteína C-reativa, níveis lipídicos e	A doença periodontal parece estar associada com DCV, mas a extensão na qual a iniciação ou progressão da DCV é influenciada pela infecção de periodontite crônica; ou pela amiotização é atualmente desconhecida.	

hemogramas foram obtidos para os três grupos. Aumentos significativos na proteína C-reativa e nos níveis séricos de lipídios e alterações no sangue periférico foram observadas entre os grupos experimentais; esses fatores foram correlacionados com periodontite crônica e doença cardiovascular.

Efeito do tratamento periodontal nas doenças cardiovasculares (Tabela 4)

Autores/Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Estudos incluídos	Resultados	Conclusões	Considerações
Teeuw, W. et alii/ (2014)	RS + MA	Avaliar se o tratamento periodontal tem influência na aterosclerose.	25 estudos	7estudos incluíram pacientes com periodontite que eram saudáveis, 18 estudos recrutaram pacientes periodontais com várias co-fatores: como DCV ou diabetes. Através da meta-análise demonstraram uma diferença significativa (WMD) para hsCRP (-0,50 mg / l, 95% IC: -0,78; -0,22), IL-6 (-0,48 ng / l, IC 95%: -0,90; -0,06), TNF- α (-0,75 pg / ml, 95% IC: -1,34; -0,17), fibrinogenio (-0,47 g / l, IC95%: -0,76; -0,17), colesterol total (-0,11 mmol / l , IC 95%: -0,21; -0,01) e HDL-C (0,04 mmol / l, 95% IC: 0,03; 0,06)	Esta RS com MA demonstra que o tratamento periodontal melhora a função endotelial e reduz os biomarcadores de aterosclerose especialmente em pacientes que sofrem de doença cardiovascular e / ou diabetes.	

				favorecendo a intervenção periodontal.		
Koppolu, P. et alii/ (2013)	ECR	Determinar se a presença de periodontite e tratamento periodontal influenciam os níveis de PCR e TNF em pacientes com doença cardiovascular	—————	Os níveis PCR e TNF diminuíram em ambos os grupos no entanto, no grupo A (pacientes não sujeitos a tratamento periodontal) não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$) enquanto que no grupo B (pacientes sujeitos a tratamento periodontal) houve diferenças significativas.	Pode existir uma relação causal entre a patogênese da doença periodontal e das doenças cardiovasculares pois os biomarcadores inflamatórios diminuíram após o tratamento periodontal.	No entanto, para saber se este benefício pode ser ensaios clínicos longitudinais. Portanto, novos estudos devem focar a relação entre periodontite, níveis elevados de PCR e TNF- α e o efeito do tratamento periodontal sobre a concentração de marcadores inflamatórios séricos.
Subramanian, S. et alii/ (2013)	ECR	Testar se as altas doses de tratamento com estatinas resultam na redução da inflamação periodontal.		71 indivíduos completaram o estudo e 59 forneceram imagens periodontais para análise. Após 12 semanas, houve uma redução significativa na inflamação periodontal em pacientes randomizados para 80 mg de atorvastatina vs. 10 mg (TTBR 80 mg versus grupo 10 mg: média -0,43 [IC 95%: -0,83 a -0,02], $p = 0,04$). As diferenças entre	Altas doses de atorvastatina reduzem a inflamação periodontal, sugerindo assim um novo reconhecimento do efeito das estatinas.	Enquanto os dados sugerem que doses elevadas de atorvastatina é mais eficaz do que o tratamento de dose baixa na diminuição da inflamação em aterosclerose e PD, estas observações não permitem a determinação da eficácia do tratamento de dose baixa em relação ao placebo. Dose estatística a ser administrada à dose de

				os grupos foram maiores nos pacientes com maior inflamação periodontal no início do estudo (média-0,744 [IC 95%: -1,29 a -0,19], p = 0,01) e nos pacientes com perda óssea grave no início do estudo (-0,61 : -1,16 a -0,054], p = 0,03).	estatina antes da entrada no estudo, e ao longo do estudo. Esta dose não pode estar associada a uma redução na captação periodontal de FDG. No entanto, a principal observação de um efeito da alta dose de estatina permanece válida.	
Caula, A. et alii/ (2014)	ECR	Determinar a influencia do tratamento periodontal não cirúrgico nos biomarcadores inflamatórios relacionados com a doença cardiovascular.	—————	Após 2 meses de tratamento periodontal houve uma redução significativa da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e triglicérideos (p = 0,002, p = 0,004, respectivamente) no grupo de teste. Os valores medianos de proteína C-reativa, VHS, colesterol total e triglicérideos foram reduzidos após 6 meses de tratamento periodontal no grupo teste (p <0,001, p <0,001, p <0,001 e p = 0,015, respectivamente).	O tratamento periodontal não cirúrgico foi efetivo na redução dos níveis dos biomarcadores inflamatórios e melhorou o perfil lipídico em indivíduos com periodontite crónica severa.	Outros estudos de intervenção são necessários para avaliar os potenciais efeitos sistêmicos da terapia periodontal e seus benefícios na redução do risco cardiovascular

Kapellas, K. et alii / (ECR
2014)

Avaliar o efeito do
tratamento periodontal
sobre as artérias .

A espessura da íntima-
médica diminuiu
significativamente após 12
meses no grupo teste
(redução média = -0,023
[IC: 95%, -0,038 a -0,008]
mm), mas não no grupo
controlo (aumento médio =
0,002 [IC:95% IC, -0,017 a
0,022] mm). A diferença na
alteração da espessura da
íntima-médica entre os
grupos de tratamento foi
estatisticamente significativa
(-0,026 [95%
CI, -0,048 a -0,003] mm; p
= 0,03). Em contraste, não
houve diferenças
significativas entre os
grupos de tratamento com
onda pulsada a 3 meses
(diferença média, 0,06 [IC
95%, -0,17-0,29] m / s; p =
0,594) ou 12 meses
(diferença média, 0,21 [IC
95%, -0,01 a 0,43] m / s, p
= 0,062).

O tratamento periodontal
reduz a espessura arterial
mas não a função

O presente estudo revela
que o tratamento
periodontal convencional é
suficiente para reduzir a
IMT da carótida. Esse
achado é robusto mesmo
quando se considera
análises de subgrupos.
Investigações futuras
podem determinar se uma
abordagem mais intensiva
do tratamento periodontal,
incluindo esquemas
regulares de manutenção
periodontal, pode resultar
em melhorias mais
marcantes na estrutura
vascular. A extrapolação
desses resultados, se
repetida em outros estudos,
pode sugerir que o
tratamento da doença
periodontal é importante
para a redução do risco de
doença cardiovascular.

Cullinan, M. et alii/ (2015)	ECR	Avaliar a influencia do triclosan* nos biomarcadores cardiovasculares em pacientes portadores de doença cardiovascular	o triclosan levou a uma maior diminuição na CT (P = 0,03), colesterol LDL (p = 0,04) e colesterol HDL (p = 0,05) do que dentífrico placebo. A ERS aumentou a uma taxa mais lenta no grupo triclosan (p ≈ 0,06) e foi menos provável de aumentar e mais propensa a melhorar nos homens em estatinas, mas não em drogas anti-inflamatórias no grupo triclosan vs. o grupo placebo.	A presença de triclosan nos dentífricos influenciou alguns biomarcadores inflamatórios das doenças cardiovasculares, no entanto o significado clinico não é claro.
Chou, S. et alii/ (2015)	ECR	Identificar as alterações adversas cardiovasculares a longo prazo em pacientes com doença periodontal mas tratados.	Um total de 32.504 pacientes adultos com periodontite tratada foram identificados entre 2001 e 2010. Após seleção 27.146 pacientes foram incluídos para comparação, incluindo 13.573 pacientes com forma leve e 13.573 pacientes com forma grave de periodontite tratada. Durante o acompanhamento, 728 indivíduos no grupo de periodontite tratada leve e	A periodontite severa tratada foi associada a um risco aumentado de MACE entre os pacientes mais velhos, mas não entre os pacientes mais jovens. Devemos colocar mais esforços na melhoria da saúde periodontal para evitar mais MACE.

1.206 indivíduos no grupo de periodontite tratada severa tiveram pelo menos um evento de MACE. Após ajuste para sexo, hiperlipidemia, hipertensão e diabetes mellitus, a periodontite tratada severa foi associada a um aumento moderado mas significativo do risco de MACE entre pacientes com mais de 60 anos de idade. Nenhuma associação foi encontrada entre os pacientes mais jovens ≤ 60 anos de idade.

Legenda: **RS**- revisão sistemática; **DP**- doença periodontal; **ECR** - estudo controlado randomizado; **CT** colesterol total; **HDL** -lipoproteínas de alta densidade **LDL**- lipoproteínas de baixa densidade **ERS**- taxa de sedimentação de eritrócitos **MA**- meta-análise; **PCR**- proteína c reativa; **TNF**- fator de necrose tumoral; **c-IMT** - rigidez/elasticidade da intima média ; **IC**- intervalo de confiança; **GI**- inflamação gengival; **PWV** - pulse wave velocity, velocidade da onda de pulso ; **MACE**- Major adverse cardiovascular events, eventos cardiovasculares adversos principais; **CAL**-nível de inserção clínica; **PD**-Profundidade de sondagem; **POR**-razões de probabilidades de prevalência; **ETS**- fumaça de tabaco ambiental; **HT**- hipertensão arterial.; **FDG**- Fludesoxiglicose; ***triclosan**: agente bacteriostático **DCV**- doença cardiovascular.