

Ana Cardoso Lourenço Henriques

DOENÇA PERIODONTAL E AVC:
Será que a evidência apoia uma associação?

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Ana Cardoso Lourenço Henriques

DOENÇA PERIODONTAL E AVC:
Será que a evidência apoia uma associação?

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Ana Cardoso Lourenço Henriques

DOENÇA PERIODONTAL E AVC:
Será que a evidência apoia uma associação?

Trabalho apresentado á Universidade Fernando Pessoa,
como parte dos requisitos para a obtenção do
grau de Mestre em Medicina Dentária

(Ana Cardoso Henriques)

SUMÁRIO

A associação entre as duas doenças tem sido alvo de inúmeros estudos devido à influência de processos inflamatórios na patologia arteriosclerótica. A inflamação de facto, parece ser o ponto de união entre ambas as patologias aparentemente distintas, mas com pontos fulcrais em comum, o que levanta uma questão importante: Se a infecção periodontal é diminuída pela intervenção anti infecciosa, poderá isso resultar numa diminuição de Acidente Vascular Cerebral?

O presente trabalho é baseado numa análise de estudos epidemiológicos, cuja avaliação se baseia na possibilidade de associação entre as duas patologias, tendo como principal objectivo estabelecer a doença periodontal como factor de risco para o AVC. Foram pesquisados artigos em Inglês e Português, recorrendo à base de dados PubMed. Os resultados da análise sugerem uma possível associação entre Doença Periodontal e AVC. Não obstante, esta informação surge principalmente de estudos observacionais e, por isso não podem confirmar com precisão a tese de que intervenções terapêuticas periodontais previnem de facto o AVC, embora estas duas patologias partilhem um processo inflamatório em tudo semelhante. Para que haja uma resposta concreta, é necessário a realização de estudos longitudinais bem definidos, como controlar o maior número de factores de confusão, assim como classificações de doença periodontal mais específicas.

Palavras-chave: Doença Periodontal, Periodontite, AVC.

ABSTRACT

The association between the two diseases has been the subject of countless studies due to the influence of inflammation in atherosclerotic pathology. Inflammation, seems in fact to be the point of union between the two apparently distinct pathologies , but with focal points in common , which raises an important question: If periodontal infection is decreased by the anti infective intervention, it may result in a decrease of stroke?

This work is based on an analysis of epidemiological studies, whose assessment is based on the possibility of association between the two diseases, a main objective to establish periodontal disease as a risk factor for stroke. Were searched articles in English and Portuguese, using the PubMed database. The test results suggest a possible association between PD and stroke. Nevertheless, this information mainly comes from observational studies and therefore may not accurately confirm the thesis that therapeutical periodontal can prevent stroke , although these two diseases share a similar inflammatory process at all . So there is a concrete response, the realization of well-defined longitudinal studies are necessary to control confounding factors, as well as ratings more specific periodontal disease.

Keywords: Periodontal Disease, periodontitis, stroke.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial, á minha orientadora, Dra. Mónica Morado Pinho pelo apoio e incentivo incansáveis que me proporcionou na elaboração deste trabalho. A sua concretização só foi possível graças à paciência, disponibilidade e rigor com que me orientou.

O meu reconhecimento dirige-se de forma especial à minha Mãe à minha Irmã e ao meu Pai pela paciência e pelo carinho com que me acompanharam na consecução desta tarefa, incentivando-me a cada instante.

À minha querida Tia Aurora, pelo amor incondicional, apoio, onde quer que estejas sei que estarás sempre comigo.

Agradeço igualmente a todos os colegas e amigos, em especial aos colegas de Mestrado Samuel Andrade, Rita Macedo, Lúcia Cunha pela amizade e motivação constantes.

A todos os Professores que sempre me estimularam dirijo a expressão da minha mais profunda gratidão.

À Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade Fernando Pessoa, por toda a formação e pelo constante estímulo de novos conhecimentos.

O meu Muito Obrigada !

Índice Geral

Índice de Imagens.....	X
Índice de Tabelas.....	XI
Índice de Abreviaturas.....	XII
I. <u>Introdução</u>.....	1
II. <u>Desenvolvimento</u>.....	4
1. Materiais e Métodos.....	3
2. Periodontite.....	4
i. Definição.....	4
ii. Etiologia.....	4
iii. Manifestações clínicas e radiográficas.....	5
iv. Fisiopatologia.....	7
3. AVC.....	9
i. Definição.....	9
ii. Fisiopatologia do AVC e AIT.....	9
iii. Fatores de risco associados a AVC.....	10
iv. Aterosclerose.....	13
4. Doença Periodontal e AVC – Alguma Associação? Plausibilidade	
Biológica para possível relação entre DP e AVC.....	14
III. <u>Metodologia</u>.....	19

1. Método de Revisão	19
2. Seleção de Material Bibliográfico.....	19
3. Critérios de inclusão e exclusão.....	21
IV. <u>Resultados</u>.....	22
1. Análise dos estudos.....	23
V. <u>Discussão</u>.....	36
VI. <u>Conclusão</u>.....	40
VII. <u>Bibliografia</u>.....	41

Índice de Imagens

Figura 1. Condição da Gengivite e Periodontite.....6

Figura 2. Anatomia Periodontal7

Figura3. Modelo de patogênese da periodontite.....8

Figura4. Modelo de patogênese de doenças cardiovasculares e periodontite.....16

Índice de Tabelas

Tabela 1: Seleção dos estudos incluídos na revisão.....	3
Tabela 2: Causas de AVC Isquémico.....	11
Tabela 3: Estratégia de pesquisa.....	20
Tabela 4: Estudos analisados na presente revisão.....	22
Tabela 5: Efeitos da terapia periodontal nos ensaios clínicos randomizados selecionados.....	24
Tabela 6: Medidas de exposição e medição de associação em estudos observacionais.....	25

Índice de Abreviaturas

Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

AgA: Imunoglobulina A

AIT: Acidente isquêmico transitório

AVC: Acidente vascular cerebral

CIT: Crise isquêmica transitória

CT: Tomografia computadorizada

DCV: Doenças cardiovasculares

DP: Doença periodontal

ERC: Ensaios clínicos randomizados

FGF: Fatores de crescimento de fibroblastos

H-AVC: Acidente vascular cerebral hemorrágico

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HR: Hazard ratio

I-AVC: Acidente vascular cerebral isquêmico

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina B

IH: Índice hemorrágico

IL: Interleucinas

IP: Índice periodontal

IR: Taxa de incidência

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

MPM: Metaloproteínases

OR: Odds ratio

PCR: Proteína c- reativa

PET: Tomografia por emissão de pósitrons

PG: Prostaglandinas

PDGF: Factor de crescimento derivado de plaquetas

PNIC: Perda do nível de inserção clínica

PS: Profundidade de sondagem

RAR: Raspagem e alisamento radicular

TNF: Fator de necrose tumoral

I. Introdução

Em Portugal assim como na maioria dos países ocidentais, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade. (Direção Geral da Saúde, 2006).

A aterosclerose destaca-se como principal factor que contribui para o surgimento desta patologia tratando-se de um processo que pode ter início ainda na infância (Lockhart *et al.*, 2006) em que as médias e grandes artérias, são danificadas pela deposição de materiais com aspecto de placas-ateroma entre a camada íntima e média, iniciando o processo de formação das placas ateromatosas (Touyz, 2008).

Estas placas podem levar a um estreitamento do lúmen, favorecer a embolização ou ruptura de placa, a qual levará a uma oclusão parcial/total de um vaso á distância (Touyz, 2008).

A doença periodontal compreende um grupo de doenças de origem inflamatória/infecciosa aguda ou crónica, atribuída sobretudo a bactérias gram negativas. Através da agressão bacteriana, ocorrem fenómenos como ativação e libertação de citocinas inflamatórias, as quais afetam a integridade endotelial levando a degeneração vascular, agregação plaquetária, fenómenos estes que participam na aterogénese e na exasperação dos processos arterioscleróticos (Libby *et al.*, 2002).

O AVC gera incapacidade frequentemente a longo prazo. O Acidente vascular isquémico é mais frequentemente encontrado comparativamente com o acidente vascular cerebral hemorrágico, e leva á morte do tecido por isquemia devido á oclusão de uma artéria cerebral. (Jong *et al.*, 2014)

Tal como na doença Periodontal considera-se que, a aterosclerose seja desencadeada em parte por um processo inflamatório crónico (Lockhart *et al.*, 2006). Desta forma, uma possível relação de duas vias poderia ser estabelecida: a doença periodontal influencia e é influenciada pela doença sistémica (Brunetti, 2003).

Este trabalho tem como objectivo investigar sob bases científicas se, existe uma associação entre a Doença Periodontal e AVC e se sim, alertar e elucidar profissionais de saúde para a importância de uma abordagem multidisciplinar entre os mesmos no sentido de promover a prevenção e tratamento destas patologias.

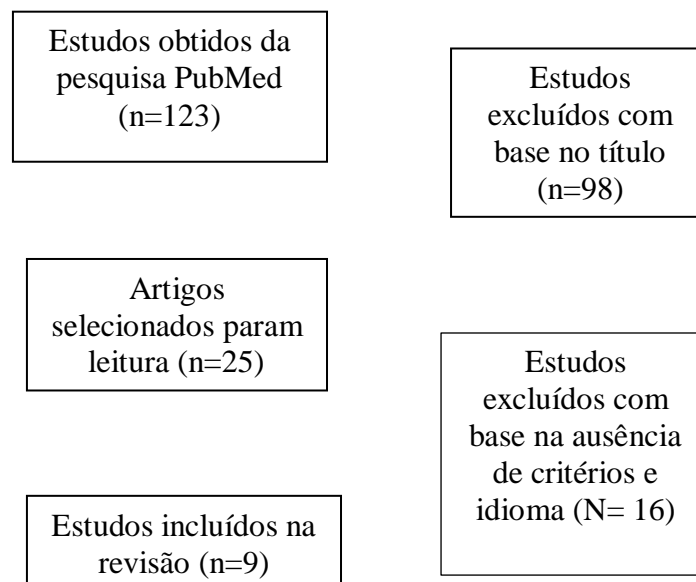
O presente trabalho é baseado na análise de estudos epidemiológicos tendo como principal objetivo estabelecer a Doença Periodontal como fator de risco para AVC , para tal foram escolhidos artigos com estudos randomizados, Caso-controlo e de coorte , tendo com requisitos para a sua escolha Medidas de exposição semelhantes entre os estudos, e definição de doença Periodontal bem definida. Os artigos foram pesquisados na Medline e PubMed com os termos MeSH: “Stroke”, “Periodontitis” “Periodontal attachment loss”.

Em Conclusão perante os estudos escolhidos para a presente revisão, os seus resultados respondem positivamente á questão inicialmente colocada “Será que a evidência apoia uma associação?”, não obstante mais estudos sobretudo Randomizados (os mais Fiáveis) serão necessários para reforçar esta resposta.

II. Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

Com o objetivo de comprovar a possibilidade de uma relação entre Periodontite e AVC tendo como fundamento bases científicas foi, realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados “Medline/PubMed “, “B-on” utilizando os seguintes termos MeSH: “periodontal disease”, Stroke”, “periodontitis”, “periodontal attachment loss”, “transiente ischemic attack “assim como em livros (informação aplicada em parte à componente teórica) verificando sempre a confiabilidade dos artigos e livros encontrados. Via online foi utilizado o motor de busca Google. Os artigos foram selecionados sem limite de data e de acordo com os seguintes tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados, meta- análise, estudos de coorte e caso-controlo. A pesquisa através da base de dados resultou na identificação de 123 artigos, tendo sido excluídos após a análise do título 98 artigos. Dos 25 estudos escolhidos um, foi excluído devido ao seu Idioma, alemão, assim como a exclusão de 15 artigos, por não respeitarem os, critérios de inclusão previamente definidos. Assim sendo, foram analisados ao todo 9 artigos. (Quadro 1)



Quadro 1. Seleção dos estudos incluídos na revisão

2. Periodontite

i. Definição

A periodontite corresponde a uma situação de inflamação crónica, da qual resulta uma progressiva destruição do ligamento Periodontal e respetivo osso alveolar (originando a formação de bolsa periodontal, recessão gengival ou ambos) e que, por isso mesmo se define como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes. Considera-se como o resultado de um processo interativo entre o bio filme dentário (placa bacteriana) e os tecidos periodontais (Almeida *et al.*,2006).

ii. Etiologia

É por meio dos micro-organismos 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 al.*, 2010). No entanto, entende-se que a evolução da patogénese da mesma permanece ainda como alvo de muitos estudos (Brunetti, 2003).

Trata-se de uma patologia cuja progressão é favorecida pelas características morfológicas dos tecidos que são afetados, evoluindo a mesma de forma contínua, e da qual resultam períodos de exacerbação e de remissão, tendo como consequência uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e dos seus produtos. Assim sendo, são as características morfológicas dos tecidos afetados que favorecem a sua progressão, e que permitem a sua distinção de outras doenças infecciosas (Lindhe *et al.*, 2008).

Do processo patogénico surgem diferenças relativas à extensão e gravidade do próprio indivíduo, assim como de indivíduos diferentes. Constata-se diversas razões consideradas multifatoriais, as quais podem estar associadas a condições de risco, como é o caso das alterações sistémicas e dos aspetos comportamentais (Vieira *et al.*, 2010).

Para além de factores genéticos (Sanz et al., 2010) outros factores de risco estão associados ao aumento da probabilidade de desenvolver Doença Periodontal, como é o caso do tabagismo e a idade (Brunetti, 2003). Isso faz com que estes factores sejam considerados elementos individuais e combinados (Sanz *et al.*, 2010).

iii. Manifestações clínicas e radiográficas

A DP classifica-se em gengivite, limitada à superfície gengival e periodontite, quando atinge os tecidos mais profundos. (Martínez e Ruiz, 2004). Engloba um elevado número de doenças dos tecidos periodontais de origem predominantemente infecciosa e inflamatória. (Sanz *et al.*, 2010). As suas características básicas são a presença de edema, hemorragia e exsudado. Mais tardiamente encontra-se também halitose e bolsas periodontais profundas ou relativamente profundas. Em situações mais graves surgem sinais e sintomas tais como mobilidade dentária e eventual perda. (Sanz *et al.*, 2010).

A doença inflamatória mais comum é a gengivite, a qual se caracteriza por uma reacção reversível dos tecidos dento-gengivais à acumulação de placa bacteriana, resolvida após a remoção da mesma. (Carvalho e Cabral, 2007). Da extensão do processo inflamatório iniciado na gengiva e posteriormente da proliferação para os tecidos de suporte do periodonto, resulta o que se chama de periodontite, (Carranza e Newman, 1997), isto é, as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem até haver destruição do ligamento periodontal e migração de placa bacteriana ao nível dos tecidos mais profundos, causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar (Almeida *et al.*, 2006)

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

A gengivite precede indubitavelmente a Periodontite (bolsas periodontais superiores a 3mm, com perda de inserção gengival), sendo que apenas 30% dos casos de gengivite progride até periodontite. A doença periodontal é uma patologia de início insidioso

sendo raramente detetados quaisquer sintomas nas etapas iniciais do desenvolvimento da doença (Touyz, 2008). Por conseguinte, as infecções crónicas provocadas pela periodontite progridem muitas vezes sem sintomas durante muitos anos e quando se manifestam clinicamente verifica-se, o surgimento de bolsas periodontais (superior a 3mm) e halitose (Pérez e Pérez, 2007).

A bolsa Periodontal, consiste de um sulco gengival patologicamente aprofundado, considerada uma das características clínicas mais importantes desta patologia. (Brunetti, 2003).

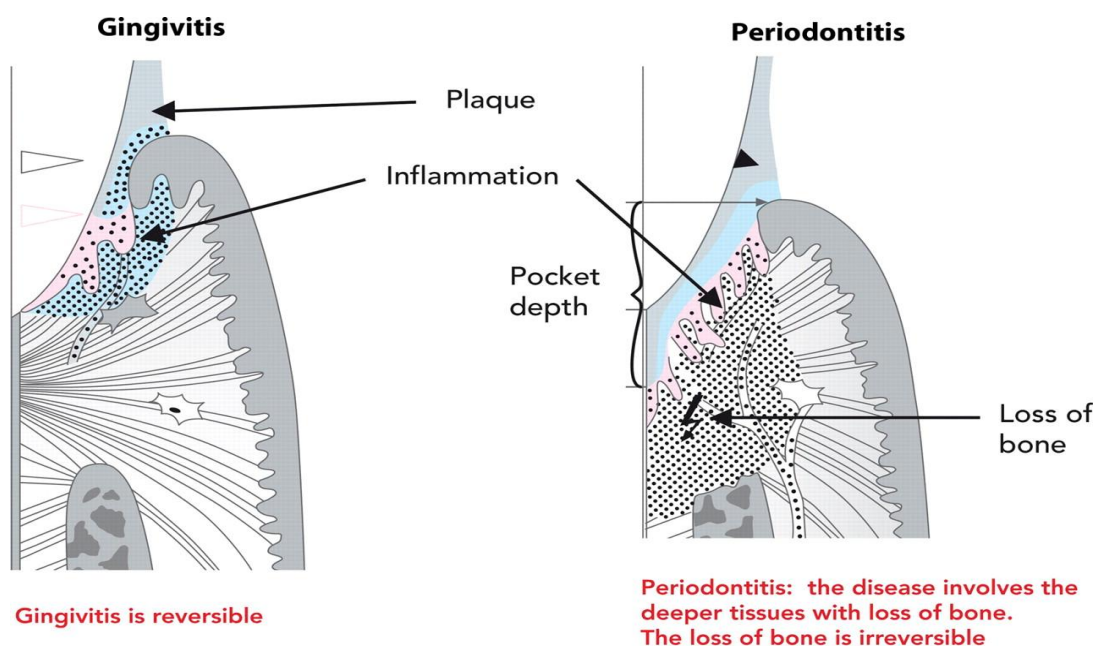


Figura 1. Condição da Gengivite e Periodontite

A gengivite é uma condição inflamatória crónica dos tecidos periodontais que afeta o tecido de suporte do dente (gengiva). 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.” A periodontite é uma doença inflamatória crónica das camadas mais profundas que afetam tecidos periodontais (de fixação do tecido conjuntivo e osso). A destruição do ligamento periodontal dos dentes normalmente é irreversível. “ (Sanz *et al.*,2010)

As imagens radiográficas sugestivas de rádio lucidez do septo ósseo interdentário sugerem lesões iniciais de periodontite. Relativamente ao exame por imagem para detecção da periodontite avançada, verificam-se perdas que ultrapassam um terço do comprimento da raiz, podendo ocorrer eventualmente defeito ósseo angular (Brunetti, 2003).

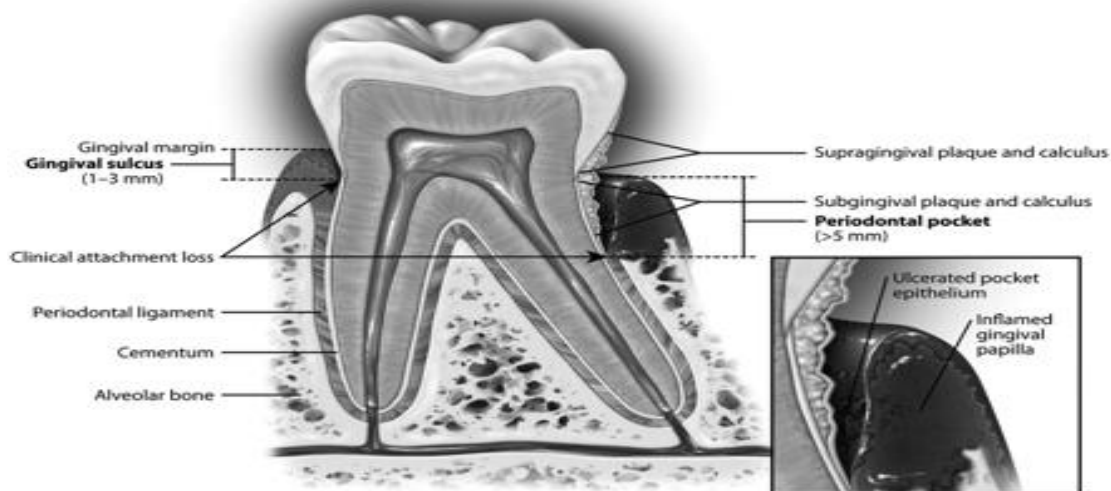


Figura 2. Anatomia Periodontal na saúde e na doença.

Dente molar com a anatomia periodontal saudável (lado esquerdo) e com doença periodontal (lado direito) (Lockhart *et al.*, 2012).

iv. Fisiopatologia

A periodontite é uma doença crônica, infecciosa/inflamatória, de etiologia multifactorial (Sanz *et al.*, 2010). Como fator iniciador, apresenta um elevado crescimento complexo de espécies orais, espécies essas com um potencial periodonto patogénico elevado incluindo bactérias Gram negativas como *Aggraribacter actinomycetemcomitans* e *porphyromonas gingivalis* (Pussinen *et al.*, 2004).

O hospedeiro, assim que denota a presença de bactérias específicas, começa por iniciar uma forma de defesa, que depois condiciona o fato de ocorrerem ou não lesões a nível celular e tecidual (Almeida *et al.*, 2006). Como resposta a defesa pode ser

específica (inata), no caso de um contato primário com os referidos microrganismos, ou específica (adaptativa), quando já ocorreu contato prévio entre o hospedeiro e os agentes bacterianos. 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 metaloproteínas (MPM) que levam á destruição do colagénio (Almeida *et al.*, 2006).

As restantes células envolvidas promovem a libertação de prostaglandinas (Pg), especialmente Pge2 que por sua vez, induzem a libertação de citocinas, entre as quais interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6), assim como o fator de necrose tumoral (TNF α), as quais levam à reabsorção óssea por meio da estimulação dos osteoclastos. As referenciadas células, ainda que de forma indireta, conduzem à lise do colagénio por meio da estimulação das MPM. (Almeida *et al.*, 2006).

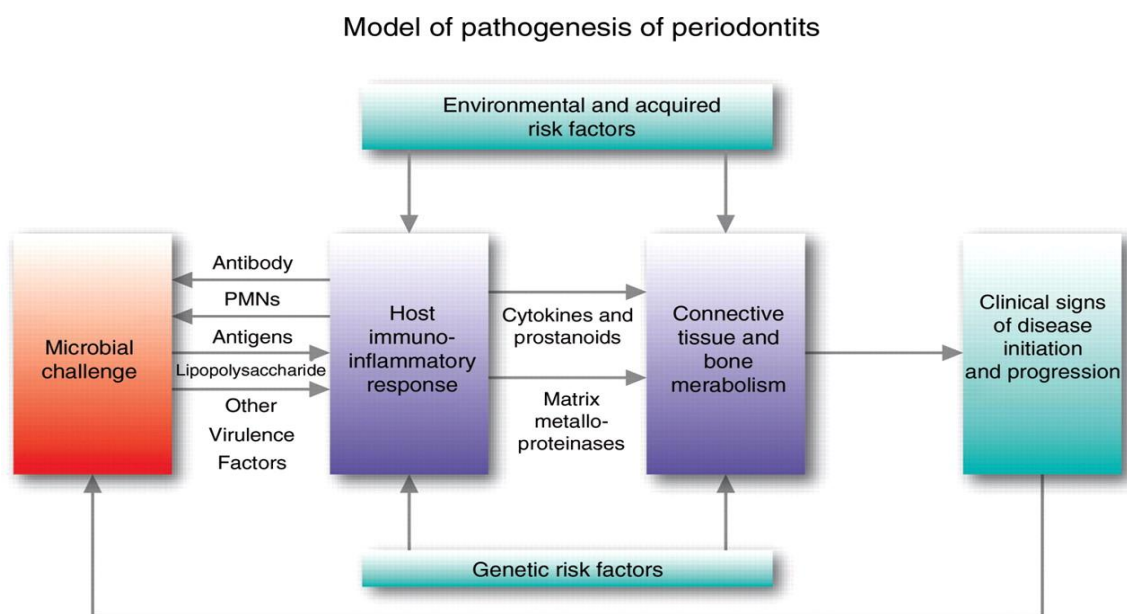


Figura 3. Modelo de patogénese da periodontite (adaptado de Kornman et al. Journal of Periodontology 2008).” Embora as bactérias sejam os principais agentes etiológicos a resposta é modulada por factores genéticos e ambientais “(Sanz *et al.*,2010).

3. AVC

i. Definição

No que concerne ao Acidente Vascular Cerebral (AVC) o mesmo considera-se como um “início súbito de um déficit neurológico por mecanismo vascular” (Fauci *et al.*, 2009).

Assim, como causas do mesmo surge a hemorragia, trombose, embolia ou vaso espasmo dos vasos sanguíneos cerebrais, os quais origina enfarte numa determinada área localizada do cérebro e consequente morte de células neuronais causadas pela ausência de aporte sanguíneo (Seeley *et al.*, 2005).

ii. Fisiopatologia do AVC e AIT

O AVC é uma doença cerebrovascular (hemorrágico ou isquémico) que afecta o aporte sanguíneo ao cérebro pelos vasos sanguíneos e ocorre quando por formação de um trombo local (aterosclerose) ou através de agregados bacterianos e fibrina o vaso que fornece o aporte de sangue, oxigénio e nutrientes para o cérebro fica obstruído (Xiaojing *et al.*, 2000).

No que respeita ao hemorrágico, o mesmo apresenta-se como “resultado de hemorragia das artérias que irrigam o tecido encefálico” (Seeley *et al.*, 2005).

Considera-se isquémico o AVC que “resulta do bloqueio das artérias que irrigam o tecido encefálico” (Seeley *et al.*, 2005) estando incluídos na aterosclerose (Fernando *et al.*, 2010).

Constata-se que existe uma certa variabilidade quando se fala em recuperação do AVC, a qual acaba por ser influenciada pelos “vasos colaterais, tensão arterial, pelo local específico e pelo mecanismo de oclusão do vaso”. Não obstante, o doente pode ter simplesmente uma sucessão de sintomas transitórios, o denominado Acidente

Isquémico Transitório (AIT), caso o fluxo sanguíneo seja restaurado antes da morte celular (Fauci *et al.*, 2010).

Já a Crise Isquêmica Transitória (CIT) tem como cerne a disfunção cerebral focal, a qual perdura menos de 24 horas. Com alguma frequência, apresenta-se com apenas alguns minutos de duração. Uma CIT, reflete um risco superior de insuficiência Cardíaca (IC), não obstante de ser seguida de uma recuperação neurológica completa (Rubin *et al.*, 2006).

iii. Factores de risco associados a AVC

Deve existir uma atenção especial à fibrilação auricular e à aterosclerose carotídea. Outros factores de risco como o caso da hipertensão, da diabetes, do tabagismo, e da hiperlipidémia, são influenciadores do aumento do risco, ou seja, de sucederem casos de AIT e AVC (Fauci *et al.*, 2010).

Quadro 2- Causas de AVC isquêmico (Fauci *et al.*, 2010).

Causas Frequentes	Causas não frequentes
<u>Trombose</u>	<u>Distúrbios da hiper coagulabilidade</u>
AVC lacunar	Carência de proteína C
Trombose de grande vaso	Carência de proteína S
Desidratação	Carência de antitrombinaIII
<u>Oclusão embólica</u>	Síndrome anti fosfolipídico
Artéria-artéria	Mutação do fator v de Leiden
Bifurcação carotídea	Mutação G20210 da protrombina
Croça da aorta	Neoplasia maligna sistêmica
Dissecção arterial	Anemia de células falciformes
<u>Cardio-embólica</u>	Policitemia vera
Fibrilhação auricular	Lupus eritematoso sistêmico
Trombo mural	Disproteinemia
Enfarte do miocárdio	Síndrome nefrótica
Miocardiopatia dilatada	Doença inflamatória intestinal
<u>Lesões Valvulares</u>	Contraceptivos orais
Estenose mitral	<u>Trombose de seio venoso</u>
Válvula mecânica	<u>Displasia fibromuscular</u>
Endocardite bacteriana	<u>Vasculite</u>
<u>Êmbolo paradoxal</u>	Vasculite sistêmica
Deficiência do septo interauricular	Vasculite primária do SNC
Persistência do forâmen oval	Meningite (sífilis, tuberculose, fungos, bactérias, herpes Zóster)
<u>Aneurisma do septo interauricular</u>	<u>Cardiogénico</u>
<u>Ecocontraste espontâneo</u>	

	<p>Calcificação da válvula mitral</p> <p>Mixoma auricular</p> <p>Tumor inta cardíaco</p> <p>Endocardite marasmática</p> <p><u>Vasospasmo de hemorragia subaracnoideia</u></p> <p><u>Fármacos : cocaína, anfetaminas</u></p> <p><u>Eclâmpsia</u></p>
--	---

iv. Aterosclerose

A aterosclerose e ateroma descrevem a natureza anatomopatológica das lesões ateroscleróticas, provém da junção de *ather*, *oma* e *skleros*, que significam gordura, massa e duro. (Silva *et al.*, 2000) 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 de lípidos, assim como de tecido conjuntivo (Rubin *et al.*, 2006), começam a depositar-se nas paredes íntima e média das artérias (Guyton e Hall, 2003).

Após a ocorrência de uma lesão endotélio vascular,” os monócitos e lípidos começam a acumular-se no local do mesmo”. Ora, os monócitos que atravessam o endotélio, 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 al.*, 2006).

Os acima referenciados monócitos, e macrófagos sintetizam (PDGF, FGF, FGF, TNF, IL-1 (INF- α), cada qual, podendo “ modular o crescimento de células do músculo liso ou de células endoteliais (rubin), nas superfícies interiores da parede arterial” (Guyton e Hall, 2003).

Os depósitos de lípidos e a proliferação celular podem tornar-se tão grandes que as placas destacam-se no lúmen da artéria e reduzem consideravelmente o fluxo de sangue (Guyton e Hall, 2003). À medida que a lesão progride, o trombo torna-se organizado e passa a estar incorporado na placa, uma vez que se gera a libertação de PGDF a qual acelera a proliferação na musculatura lisa e a secreção de componentes da matriz (Rubin *et al.*, 2006).

4. Doença Periodontal e AVC – Alguma Associação?

Plausibilidade biológica para possível relação entre DP e AVC

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. Obviamente, quanto mais evidente, atual e aceite universalmente é o conhecimento científico, maior é o grau de associação entre o factor de exposição e a patologia (Castro *et al.*, 2001).

Há um século atrás, as “ extrações dentárias foram propostas como causas da infeção dos tecidos cardíacos” (Lockhart *et al.*, 2012). Estudos sobre a relação entre a infeção oral e doenças sistémicas estão na sua grande maioria relacionados com a doença periodontal, a qual se considera a mais comum infeção da cavidade oral (Xiaojing *et al.*, 2000).

Inúmeras publicações, ao longo dos últimos cinco anos, apoiam a hipótese de associação causal, uma vez que por meio da evidência dos patógenos bacterianos oriundos do biofilme sub- gengival se verifica que estão direta ou indiretamente, por meio da resposta do hospedeiro, envolvidos na patogénese do que se considera a formação da placa de ateroma (Sanz *et al.*, 2010).

Os processos inflamatórios libertados durante a fase ativa da DP tais como citocinas, LPS e bactérias na circulação sistémica, podem de facto promover aterosclerose e afectar a coagulação do sangue, síntese de PG e atingir a função plaquetária contribuindo assim para o início de AVC (Xiaojing *et al.*, 2000).

Assim como na Periodontite, a doença aterosclerótica vascular (ASVD) são da mesma forma multifactoriais. O papel clássico desses factores de risco e a sua respetiva inter-relação com os mecanismos celulares e alveolares, no que diz respeito ao lento processo de desenvolvimento de placas de ateroma se encontra de facto estabelecido de forma inequívoca de que intervindo sobre esses factores de risco, pode-se vir a

impedir ou prevenir o processo aterosclerótico e ainda as suas manifestações clínicas (Lockhart *et al.*, 2012).

De alguns estudos prospectivos foram recolhidas evidências serológicas, em que “as infeções causadas pelos principais patogénicos periodontais como *Agregaribacter Actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* estão associados com eventual AVC futuro” (Sanz *et al.*, 2010).

Os vários marcadores inflamatórios podem medir a inflamação sistémica, sendo que o mais estudado é a proteína C-reativa (PCR), assim como outros marcadores inflamatórios como o IL-6. (Sanz *et al.*, 2010). A inflamação periodontal, associa-se aos marcadores inflamatórios sistémicos, visto serem os mesmos, proteína c-reativa (PCR) e IL-6”, estabelecendo assim uma associação entre inflamação sistémica e inflamação periodontal (Sanz *et al.*, 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 al.*, 2012).

Segundo estudos existem tratamentos disponíveis que mostram níveis mais baixos de PCR, após o tratamento periodontal. Os lipopolissacarídeos, assim como outros produtos formados a partir de bactérias Gram negativas podem “estimular a produção de citocinas, hipercoagulabilidade, ativação de monócitos e ativação do fígado através da libertação de proteínas de fase aguda, tais como PCR. (Sanz *et al.*, 2010). Esta exposição sistémica repetida de bactérias oriundas da cavidade oral, conduzem a um estado de disfunção endotelial, uma vez que “as endotoxinas bacterianas (as quais podem desencadear ou acelerar a aterosclerose por múltiplos mecanismos, que incluem a ativação de células inflamatórias, aumento do stress oxidativo, e modificação do metabolismo de lipoproteínas”, podem atuar diretamente ou indiretamente nas paredes vasculares (Pussinen *et al.*, 2007).

Não obstante, no caso de já existir “uma condição de risco para o desenvolvimento de um processo de disfunção endotelial, como é o caso do colesterol elevado e a hipertensão arterial, o microrganismo pode atuar como fator agravante tornando o processo mais rápido através da estimulação das citocinas, fatores de crescimento, macrófagos e fatores de coagulação” (Goldman e Ausiello, 2007).

O Endotélio serve uma série de funções cardiovasculares vitais incluindo, a regulação do tônus vasomotor, prevenção de trombose e regulação da interação entre a parede do vaso sanguíneo, plaquetas, leucócitos e monócitos (Lokhart *et al.*, 2012).

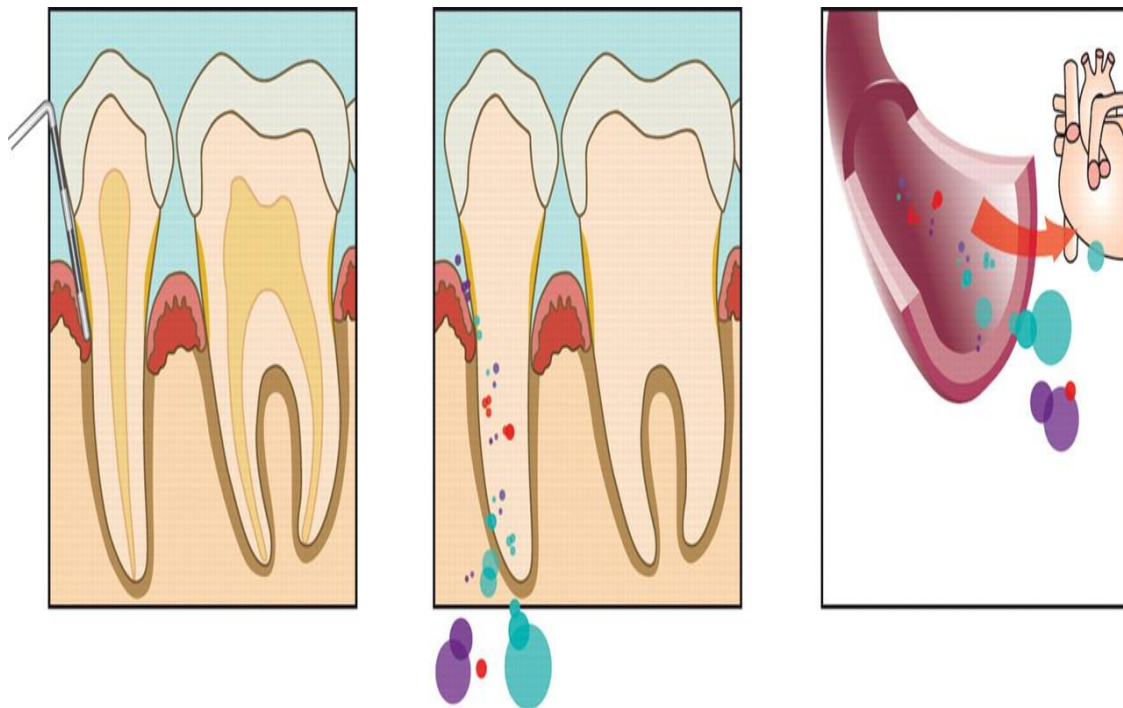


Figura 4. Modelo de patogênese de doenças cardiovasculares e periodontite. As bactérias que residem na interface subgengival podem disseminar sistemicamente e influenciar direta ou indirectamente, a fisiopatologia do ateroma. Os lipopolissacarídeos e outros produtos a partir de bactérias gram negativas podem estimular a inflamação sistémica que eventualmente actua direta ou indirectamente, nas paredes vasculares que induzem um estado de disfunção endotelial (Sanz *et al.*, 2010).

No que concerne aos estudos observacionais relacionados com ACV, que detém diversas variáveis de exposição, as quais foram amplamente definidas por uma série de medidas, como “avaliações de auto-relato de perda de dentes ou condição periodontal, clinicamente ou radiologicamente, avaliada a inflamação gengival e extensão, gravidade de bolsas periodontais ou perda de inserção clínica, colonização bacteriana por espécies periodontais específicas; IgG sérica e IGA”, concluíram que de entre os 22 estudos, dos quais seis utilizaram dados de perda dentária, houve uma associação positiva entre a referida perda e o AVC (Lokhart *et al.*, 2012).

Em 2000, Wu e os seus colaboradores, realizaram um estudo de Coorte prospectivo, com 14 anos de *follow up*, avaliando a associação entre DP e AVC. Os dados foram recolhidos do “First National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES I- base de dados). Os indivíduos foram classificados em 4 grupos relativamente à saúde oral: (1) nenhuma doença periodontal, (2) Gengivite, (3) periodontite (4) perda total de dentes. Registaram posteriormente o desenvolvimento ou não de doença cerebrovascular. Concluíram que o risco de AVC foi maior em doentes com periodontite, do que naqueles com gengivite ou perda dentária, acreditando ser fundamental o papel dos micro-organismos periodontais para a associação entre as duas patologias (Wu *et al.*, 2000).

Acerca da possibilidade da infecção oral estar associada a AVC foi executado em 1989 por Syrjäne e os seus colaboradores. Foi levado a cabo um estudo caso-controlo, sendo os casos, 40 pessoas que sofreram AVC, com idade inferior a 50 anos (casos) e os controlos, 40 indivíduos selecionados aleatoriamente. A todos realizaram o TDI para avaliar o grau de infecção oral. Encontraram elevada prevalência de infecção oral e AVC entre os casos, comparativamente com os controlos. No entanto, esta associação apenas estava presente no sexo masculino, e principalmente naqueles que em que o AVC foi precedido por uma outra infecção febril que não a oral “(Syrjänen *et al.*, 1989).

É notória a falta de adequados estudos clínicos que permitam constatar que as infeções crónicas são fatores independentes do risco cardiovascular. (Sanz *et al.*, 2010)

Além de uma pobre higiene oral, outros fatores são considerados como importantes para a ocorrência de DP. Os mesmos estão muitas vezes relacionados com os hábitos tabágicos, mal nutrição, hábitos alcoólicos, stress, diabetes, idade avançada, sexo masculino e outros. No entanto, “esta quase poderia ser a descrição dos fatores de risco modificáveis para as DCV, o que nos deve deixar meditar sobre a coincidente descrição de fatores de risco e o possível enviesamento por esse mesmo motivo” (Petersen *et al.*, 2005).

Não se pode esquecer que o facto de as pessoas que apresentam mais cuidados com a sua dentição, reflete-se em outras áreas da sua saúde. Sendo que, existe também uma enorme probabilidade do oposto acontecer, isto porque, os poucos cuidados de saúde oral podem significar que a pessoa também terá menos cuidados com a sua saúde global (Teles e Wang, 2011).

III. Metodologia

1. Método de Revisão

O método de revisão dispõe de uma panóplia de passos e 3 estágios. O estágio I no qual se identificou a necessidade da revisão seguida de proposta, e posteriormente o projeto da mesma. No estágio II levou-se a cabo a identificação da literatura, seleção dos estudos e avaliação da qualidade dos mesmos, recolha de dados e a sua posterior síntese. Por último, o estágio III diz respeito à discussão e divulgação da revisão.

2. Seleção de Material Bibliográfico

O material bibliográfico baseou-se numa pesquisa bibliográfica efectuada na base de dados PubMed (quadro 4) aplicando os seguintes termos MeSH: periodontitis, periodontal attachment loss, periodontal diseases, Stroke , transiente ischemic attack.

De acordo com os seguintes tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECR), meta-análises, estudos de coorte e caso-controlo, os artigos foram seleccionados sem limite de data, sendo os critérios gerais de inclusão estudos em língua portuguesa e inglesa.

Quadro 3. Estratégia de pesquisa

Pesquisa	Filiação
	“periodontitis” [termo MeSH] OR “Stroke” [termo MeSH]
	“periodontal diseases”[termo MeSH] OR “periodontal attachment loss”[termo MeSH] OR “ischemic attack, transient”[termo MeSH] OR “Dntal prophylaxis”[MeSH]
	“Ensaio clínico Randomizado” [Tipo de publicação]OR “Estudo caso-controlo” [Tipo de publicação] OR” Estudo meta-análise” [Tipo de publicação] OR “Estudo de coorte”[Tipo de publicação]
	“Inglês” [Idioma]

3. Critérios de Inclusão e exclusão

Inicialmente estava previsto para inclusão da revisão apenas de ERC, uma vez impossível visto a sua quantidade diminuta, recorreu-se a outros tipos de estudos. Para diminuir uma classificação errónea dos factores de exposição, nos estudos caso-controlo e coorte tentou-se apenas considerar estudos que empregassem medição PNIC ou a averiguação radiológica de perda óssea, contudo perante a escassez de artigos relacionados especificamente com a patologia de AVC tal não foi completamente possível.

Foram também incluídos estudos que utilizaram representantes de DP tais como anticorpos identificados perante a presença de bactérias de origem periodontal. Terão sido excluídos estudos que remetessem para um possível mas não concreto diagnóstico de DP e também aqueles que estavam em idioma Alemão. Os estudos escolhidos teriam de, pelo menos controlar os factores de confusão o melhor possível e apresentar o risco relativo para a associação entre as duas patologias.

IV. Resultados

Quadro 4. Estudos analisados na presente revisão

Autor	Ano	Título
Grau <i>et al.</i>,	2004	“Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke”
Pussinen <i>et al.</i>,	2004	“Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk”
Sim, SJ <i>et al.</i>,	2008	“Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean Adults”
Jimenez <i>et al.</i>,	2009	“Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men”
Ghizoni <i>et al.</i>,	2012	“Increased levels of Porphyromonas gingivalis are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in human : na in vivo Study”
Hashemipour <i>et al.</i>,	2013	“Gingivitis and periodontitis as a risk factor for stroke: A case-control study in the Iranian population”
Lee <i>et al.</i>,	2013	“ Dental Prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke”
Subramanian <i>et al.</i>,	2013	“ High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation : a novel pleiotropic effect of statins”
Lafon <i>et al.</i>,	2014	“Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies”

1. Análise dos estudos

A análise dos artigos foi dividida em estudos observacionais e intervencionais. Um ensaio clínico reportou o resultado segundo diversas variáveis presentes no AVC o resultado do tratamento periodontal. Um outro estudo (ensaio clínico), por outro lado reportou os resultados do tratamento com elevada dose de atorvastatina (um tipo de estatina, derivada a partir da fermentação de *Aspergillus terreus*, possuindo propriedades anti-inflamatórias as quais têm a capacidade de modular os níveis de proteína C-reativa e de óxido nítrico) (Campos *et al.*, 2015) segundo diversas variáveis.

Entre os 7 restantes estudos é referida a associação entre patologia periodontal e o acontecimento de AVC, encontrando-se sintetizado nos 9 quadros as características e associações estabelecidas.

Quadro 5. Efeitos da terapia periodontal nos ensaios clínicos randomizados selecionados

Autor	Tipo de Estudo	Amostra/População	Intervenção	Follow-up	Impacto da terapia periodontal
Lee <i>et al.</i> , 2013	Ensaio clínico randomizado	Pessoas-anos 719 436 com doença periodontal distribuídas aleatoriamente por 3 grupos: Terapia (n =343,944 pessoas – ano=2801625) Terapia intensiva (n=121 pessoas- ano=784344) Não tratados (n= 45296 pessoas-ano= 168525) S/ doença periodontal: Controles (n=208674 pessoas-ano=2230628)	Grupo Terapia simples: Profilaxia dentária Grupo Terapia Intensiva: Raspagem e alisamento radicular (RAR) Retalho periodontal Extração dentária Controles: Sem diagnóstico de DP	10 anos	Encontrada Tendência significativa de AVC entre os ≠grupos. Os grupos diagnosticados com DP que não foram tratados tiveram um risco aumentado de I-AVC entre todos os grupos DP tratados e sem DP.
Sharath <i>et al.</i> ,2013	Ensaio clínico randomizado	83 Voluntários com factores de risco ou com aterosclerose estabelecida e DP Terapia usual / intensiva (ajuste factores de confusão) (n=59)	Grupo terapia usual e placebo: 10mg atorvastatina +placebo 80mg Grupo terapia Intensiva e placebo: 80mg atorvastatina + placebo 10mg	4 a 12 semanas	Após 12 semanas denotou-se redução significativa de IP (inflamação) em Pacientes randomizados para atorvastatina 80mg vs.10mg

Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação em estudos Observacionais

Autor	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição de associação RR(IC 95%)e P <0,05	Factores ajustados
Grow <i>et al.</i> , 2004	Caso-Controlo	PNIC IP (placa dentária) CPOD	Média de PNIC \geq 3mm (4 locais por dente) > 6mm DP severa	PNIC média Mulheres \leq 3mm OR=1 3- \leq 4,5 mm OR= 1,28 (0,56-2,9) > 6 OR= 1,57 (0,29-8,6) P=0,35 Homens \leq 3mm OR= 1,0 3- \leq 4,5 OR= 1.58(0,77-3,2) >6 OR = 4,94 (1,87-13,1) Idade \leq60 \leq 3mm OR=1 3- \leq 4,5 OR= 1,81(0,92-3,43) > 6 OR= 6,13 (1,62-23,2) P=0,001 Idade > 60 \leq 3mm OR=1 3- \leq 4,5 OR= 0,86 (0,35-2,2) > 6 OR=1,78 (0,60-5,3) P=0,055 Primeiro AVC P=0,008	Hipertensão, diabetes Mellitus, tabagismo, acidente vascular cerebral prévio, estratificada por sexo e idade, visitas ao dentista e número de dentes;

DOENÇA PERIODONTAL E AVC: Será que a evidência apoia uma associação?

Ghizoni <i>et al.</i> ,2012	Caso – Controlo	PS/PNIC IH IP (<i>P.gingivalis</i> /AA) CPOD	Média de PS \geq 4mm PNIC IP 1- Presença 2- Ausência	Condições periodontais clínicas: Teste: PS(mm)- 2,6 \pm 2,4 PNIC (mm) – 5,1 \pm 4,4 P/dentaria- 2,4 \pm 1,6 IH – 1,1 \pm 0,2 Controlo: PS (mm)- 2,4 \pm 1,5 PNIC (mm) – 3,2 \pm 2,6 P/dentária- 1.0 \pm 1,2 IH- 1,7 \pm 0,8 Correlação <i>P.gingivalis</i> (DNA detectado), PS: I-AVC-R=0,6; P=0,03 H-AVC R=0,24; P=0,09	I-AVC; H-AVC; alterações sistêmicas, Predisposição genética; HÁ; problemas cardiovasculares
--------------------------------	-----------------	---	---	---	---

Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação em estudos Observacionais (continuação)

Autor	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação RR (IC 95%)	Factores ajustados
Lafon <i>et al.</i> , 2014	Estudos de coorte (9)	Média de perda óssea PS/PNIC IH IP		Periodontite e AVC (valor total dos estudos) I + I-H AVC: HR= 1.63 (1,25;2,0) I-H AVC: HR=1,72 (1,20;2,25) I AVC: HR=1,53 (1,0;2,007) Perda dentária e AVC (valor total dos estudos) I+I-H AVC: HR=1,39 (1,13;1,65) I-H AVC: HR=1,35 (1,05;1,66) I-AVC: HR=1,50(1,0;2,02)	Tabagismo;

Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação em estudos Observacionais (continuação)

Autor	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP/Gengivite	Medição de Associação P <0,05 e RR (95% IC)	Factores ajustados
Hashemipour <i>et al.</i> , 2013	Caso-Controlo	PS/PNIC	Gengivite: G0: normal S/inflamação G1: Inflamação leve G2: I/moderada, G3: I/grave Periodontite: P0:normal P1: ligeira P2:Moderada P3: Severa	Caso-controlo Índice gengival (M/F) P=0,64 Índice periodontal (M/F) P= 0.001 Frequência I/gengival (M/F) P=0,72 Frequência de Periodontite (M/F) P<0,05 Condição de I/ gengival ≠ faixas etárias P=0,007 Condição de Periodontite ≠faixas etárias P=0.03	Diabetes mellitus, HÁ, tabagismo, sexo, idade
Seon <i>et al.</i> ,2008	Caso- controlo	PNIC	Presença de periodontite (+): PNIC < 6mm ≥ 6mm [%] De periodontite PNIC ≥ 5mm: Leve < 48,6% Moderada 48,6- < 73% Severa ≥ 73%	Periodontite (+) OR= 4,0 (2,26;6,97) Periodontite [%] OR= 4,3 (2,27;8,16) Periodontite (+) para: I-AVC OR= 5,7 (3,1;10,7) H-AVC OR= 2,4 (1,1;5,5)	Hipertensão, alcoolismo, tabagismo

Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação em estudos Observacionais (continuação)

Autor	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação rr (IC95%) e P<0,05	Factores ajustados
Pussinen <i>et al.</i> , 2004	Caso-Controlo	Níveis de anticorpos para Aa e <i>P.gingivalis</i> : IgG; IgA	Soro positivo (ACC/PG) IGG ≥ 5,0 EU IGA ≥ 2,0 UE	<p>Sem história de AVC</p> <p>AAC IgG OR= 1,18 (0,70-1,98) IgA OR= 1,68 (0,98-2,88)</p> <p>PG IgG OR= 0,73 (0,34-1,57) IgA OR= 0,65 (0,34-1,21)</p> <p>Com história de AVC</p> <p>AAC IgG OR= 0,47 (0,21-1,07) IgA OR= 1,10 (0,51-2,36)</p> <p>PG IgG OR= 0,43 (0,13-1,46) IgA OR= 2,62 (0,98-7,01)</p>	Idade, sexo, local de residência, PA, diabetes, tabagismo, consumo de álcool, IMC e colesterol sérico

Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação em estudos Observacionais

Autor	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição de Associação RR (IC 95%) P<0,05	Factores ajustados
Jimenez <i>et al.</i> , 2009	Coorte	SP/PNIC	<p>Média de perda óssea por score Score 0: sem perda óssea Score 1: ≤ 20% Score 2: >20%≤40% Score 3: >40%≤60% Score 4: >60%≤80% Score 5: > 80%</p> <p>Sondagem periodontal cumulativa Score 0: entre 0-3mm Score 1: >3 até 5mm Score 2: > 5mm</p>	<p>Média de Perda Óssea: Todas as idades: ≤ 0,5 HR=1,00 0,5-≤ 1HR= 1,7 1-≤1,5 HR=2,3 (1,1;5,0) >1,5 HR= 3,5 (1,6;7,8)</p> <p>Idade<65 anos 0≤0,5 HR= 1,01 0,5-≤1 HR= 2,7 1-≤1,5 HR= 3,6 (1,0;13) >1,5 HR= 5,6 (1,6;21)</p> <p>Idade≥65 anos 0-≤0,5 HR=1 0,5-≤ 1 HR= 1,1 (0,4;3) 1-≤1,5 HR= 1,5 (0,6;4) >1,5HR= 2,4 (0,9;6,3)</p> <p>Sondagem Periodontal: Todas as Idades: 0>4 Mm HR= 1 4-30mm HR=0,9 (0,5;1,6) + 31mm HR= 1,1 (0,6;1,9)</p> <p>Idade < 65 anos 0-4mm HR= 1 4-30mm HR= 0,8 (0,3;2,1) +32mm HR= 1,1 (0,4;2,8)</p> <p>Idade ≥65 anos 0-4mm HR= 1 4-30 Mm HR= 0,9 (0,5;1,9) + 32mm HR= 1,1 (0,5;2,3)</p>	Idade; Índice de massa corporal; colesterol; consumo de álcool; taxa de alcoolémia no sangue; remuneração salarial, educação; ocupação; estado civil

Especificando os achados de cada estudo no que concerne ao estudo randomizado realizado por Lee *et al.* (2013), pode-se afirmar que o mesmo incidiu numa amostra de população observada entre Janeiro de 2009 a 31 de Dezembro do banco de dados pertencentes à NHI research Taiwan. A exclusão de pacientes do mesmo estudo teve como critérios a idade (< 20 anos) , tendo como justificação a menor ocorrência de DP nos mesmos. Não obstante, não somente este critério terá sido tomado em linha de conta, pacientes com experiência de AVC sem diagnóstico de DP, não foram concomitantemente incluídos. Num total de 719 436 indivíduos, 15 141 desenvolveram AVC isquémico entre 2000 e 2010 e 29% do total nunca receberam qualquer tipo de diagnóstico periodontal. A taxa de incidência de AVC em pessoas ≥ 65 anos foi substancialmente mais elevado (1%/ano) em relação a uma faixa etária mais jovem 20 a 40 anos (0,03%/ano). Dos indivíduos que receberam diagnóstico de DP, 7.918 indivíduos desenvolveram AVC. Os resultados demonstraram que dentro deste mesmo grupo os que receberam profilaxia dentária, apresentaram uma menor taxa de incidência 0,14%/anos de risco de AVC comparativamente com os restantes dois grupos: tratamento intensivo (0,3%), sem tratamento IR (0,48%/ano). Após o ajuste das variáveis (sexo, idade, cor mobilidade) os grupos de tratamento de DP, obtiveram diminuição significativa de AVC (HR= 0,78; 95% CI= 0,75-0,81) em comparação com pacientes não diagnosticados com DP (HR= 0,95; 95% CI= 0,91-0,99) contudo, menor que o grupo com DP sem tratamento (HR=1,15; IC 95% CI= 1,07-1,24).

Sharath *et al.*, (2013) e os seus colaboradores tiveram como objectivo de estudo verificar, se um tratamento com alta dose de estatina, teria como resultado uma diminuição da Inflamação Periodontal. Para tal, 83 adultos portadores de aterosclerose ou outros fatores de risco (os quais não tomavam estatinas em dose elevada) foram escolhidos, sendo randomizados para atorvastatina 80mg vs 10mg e posteriormente avaliado o impacto da mesma na inflamação arterial. O *follow-up* foi de 4 a 12 semanas respectivamente. Foram avaliadas características clínicas tais como PS e interpretadas radiografias de contraste apenas entre homens e mulheres com idades compreendidas entre 30-80 anos e portadores de doença Arterial Coronária, ACV, D. Arterial periférica, diabetes mellitus tipo 2 e excluídos portadores de diabetes mellitus tipo I, assim como qualquer evento cardiovascular significativo com intervalo dentro do

follow-up de 12 semanas, insuficiência cardíaca significativa, condição inflamatória crónica sistémica. Posteriormente divididos em dois grupos: o grupo de terapia usual e placebo (n=29) 10mg atorvastatina + 80mg placebo; o grupo de terapia intensiva (n=30) por dia durante 12 semanas. 71 Pacientes dos 81 iniciais completaram as 12 semanas, porém em 12 indivíduos a cobertura oral não foi aplicada, tendo sido ajustado para 59 pacientes como número final do estudo. O grupo geral, antes da sua divisão em subgrupos, os com doença periodontal observada através de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons e pacientes portadores de DP seguidos ao longo das 4 a 12 semanas por tomografia computadorizada denotou-se uma redução significativa em relação à absorção de osso alveolar após 12 semanas de tratamento com uma dose elevada (-0,29± 0,85) 80mg vs baixa de atorvastatina (0,13±0,68) 10mg. O impacto desta terapia intensiva com 80mg de artovastatina na atividade da DP permaneceu significativa após ajuste para idade e sexo, diabetes mellitus e tabagismo, HDL e LDL. Verificou-se também que o efeito da elevada dose de estatina foi efetivamente mais demarcado em indivíduos com evidências imagiológicas. No que diz respeito à análise do subgrupo de indivíduos baseada em DP ativa e tomografia por emissão de pósitrons os resultados foram ainda mais visíveis (-0,52±0,94 vs 0,22±0,79, artovastatina 80mg vs 10mg p=0,01). Assim como na situação anterior no subgrupo em que há perda óssea alveolar identificada pelo CT (tomografia computadorizada) indicativo de uma história de DP, o mesmo se sucede as diferenças entre os grupos permanecem significativas (0,19 ±0,61 vs 0,41±0,73 artovastatina 80mg vs 10mg , p=0,0033). A artovastatina em dose elevada é portanto um factor benéfico no combate a inflamação Periodontal e consequentemente um componente importante no combate á inflamação arterial, promotor de um possível surgimento de AVC.

Grow *et al.*, (2004) realizaram um estudo de caso-controlo com o intuito de encontrar uma associação entre periodontite gengivite e risco de Isquemia cerebral. Dos 497 controlos populacionais 435 eram elegíveis dos quais 300 participaram. Os controlos hospitalares foram seleccionados a partir dos departamentos de neurologia e Neurocirurgia (pacientes com doenças inflamatórias crónicas doenças neurológicas derivadas de drogas ou com metástases foram excluídos). Num universo de 259 pacientes elegíveis , 168 participaram. O numero total de casos com AVC foi de 261. A média de PNIC foi mais elevada nos casos comparativamente com ambos os grupos de controlo. Foram encontrados resultados semelhantes por número de dentes, gengivite,

perda óssea radiológica e índice de placa. Após o ajuste para idade, sexo, número de dentes, o aumento da severidade periodontal foi associado a um risco crescente de isquemia cerebral. Em homens e indivíduos mais jovens a periodontite representou um factor de risco acrescido não tendo obtido o mesmo resultado em mulheres ou indivíduos mais velhos (> 60 anos). Relativamente ao grupo de indivíduos com menos de 10 dentes perdidos denotou-se um aumento de risco de periodontite severa (OR= 9,02; 95% CI 1,03-79,4), o mesmo não se sucedeu com o grupo com 10-27 dentes perdidos (OR= 1,47; 95% IC 0,39-5,6). Perante a ocorrência do primeiro AVC não se encontrou aumento do risco do mesmo na presença de DP (avaliada através de perda do nível de inserção clínica, PNIC), portanto, tanto a perda óssea como a perda de inserção exigem períodos mais longos para auxiliar na promoção do desenvolvimento de AVC isquémico, por outro lado, a gengivite com períodos de exacerbação foi fortemente e independentemente associada a Isquemia cerebral (OR= 7,27, 95% IC 2,94-18,0)

Ghizoni *et al.*, (2012), realizaram um estudo de caso-controlo tendo como propósito, investigar o possível papel da DP no desenvolvimento de AVC isquémico e AVC hemorrágico para tal recorreram a uma amostra 80 pacientes com idades compreendidas dos 30 aos 80 anos. Os pacientes do grupo testem (n=20) diagnosticados com I-AVC ou H-AVC e no grupo de controlo 60 pacientes escolhidos aleatoriamente sem história de AVC. Dentro do grupo teste observou-se um aumento de PNIC no Grupo H-AVC. A presença de doença periodontal definida pela presença de pelo menos um local com PNIC ≥ 4 mm resultou numa discrepância significativa estando presente em 95% do grupo teste e 28,3% no controlo. Através da avaliação por PCR convencional embora se tenha constatado maior prevalência de *P. gingivalis* no grupo H_CVE (60%) teste para controlo (10%) o mesmo não se observou com a *A. Actinomycetemcomitans* a qual não foi observada em nenhum dos grupos. Os resultados indicam portanto que pacientes portadores de AVC apresentam lesões periodontais mais exuberantes e prevalentes do que pacientes saudáveis, sugerindo portanto, uma relação entre ambas as patologias.

Lafon *et al.*, (2014) e seus colaboradores concluíram, segundo uma revisão de estudos (meta-análise) com os mesmos indicadores de DP como forma de comparação (perda dentária, perda óssea) que, houve homogeneidade entre os estudos para associação Periodontite e AVC-I e AVC-H, um maior risco de AVC-H e AVC-I foi observado.

Também foi encontrada homogeneidade entre os estudos no que diz respeito à relação entre perda dentária e AVC, não obstante apenas no subgrupo que engloba o AVC-I se verificou uma forte associação entre perda dentária e AVC. Os resultados deste estudo sugerem portanto uma ligação entre ambos.

Um estudo de caso-controlo foi efectuado por Hashemipour *et al.*, (2013), o grupo de casos caracterizado por pacientes que sofreram de AVC (n=100) e, como grupo de controlo pacientes hospitalizados (N= 100). Uma panóplia de dados foi reunida por meio de questionários registos hospitalares e exames clínicos. Neste estudo os pacientes foram examinados pelo índice gengival, periodontal e de DP tendo como principal medida de exposição o PNIC. Não se verificou qualquer diferença significativa $P < 0,05$ para ambos os grupos para a média do índice gengival e inflamação gengival, pois o valor foi de $P = 0,64$. Por outro lado a frequência de gengivite dividida por faixa etária no grupo caso foi significativa $P = 0,007$, o que significa que a idade é um factor mais relevante para a relação DP e AVC. No que concerne ao índice periodontal os pacientes que não se encontravam internados (casos) verificou-se diferença significativa $P = 0,001$. A Periodontite moderada e severa no grupo caso foi maior do que no grupo controlo havendo relação significativa para periodontite e AVC. A relação entre idade e doença periodontal no grupo de caso foi significativa $P = 0,03$. Este estudo evidenciou que a prevalência do índice gengival e índice periodontal nos casos foi superior aos controlos.

Seon *et al.*, (2008) num estudo de caso-controlo, teve como objectivo verificar se a periodontite é um factor de risco independente para o AVC. Os casos com AVC (n=265) e controlos sem sinais de AVC (n=214) na população Koreana. O PNIC foi usado como medida de exposição para avaliação periodontal. De múltiplas análises resultou uma forte e significativa associação entre AVC e periodontite (PNIC ≥ 6 mm) o $OR = 4.0$ (95% CI 2,3;7,0). A associação com periodontite por [%] (PNIC ≥ 5 mm) $OR = 4,3$ (2,27; 8,16) permitiu estabelecer associação. Em termos de idade houve uma forte associação entre periodontite e AVC, sendo maior entre jovens adultos a adultos com ≥ 60 anos. A conclusão a que chegou Seon e seus colaboradores foi de que a periodontite está independentemente associada a AVC.

Pussinen *et al.*, (2004) e seus colegas investigaram (durante 13 anos) num estudo de caso-controlo se os níveis elevados de anticorpos séricos para os patogénicos periodontais poderiam prever um possível AVC para tal, amostras de soro foram obtidas a partir de 3.471 homens e 3.479 mulheres com idades compreendidas entre os 45 a 64 anos. Com ou sem história de AVC no início do estudo (o qual durou 13 anos) não houve portanto diferença estatística significativa na média de IgG ou IgA para Aa ou *P. gingivalis* entre casos e controlos. Os casos identificados durante o *follow-up* contudo, o grupo sem sinais de AVC eram soropositivos para AA em IgG e IgA do que para *P. gingivalis* IgG (35,2% AA contra 27,2% PG) IgA (41,3% AA contra 29,3% PG). Por outro lado os casos com história de AVC no início do estudo eram IgA soro positivos para *P. gingivalis* do que os seus controlos. Quando comparado com indivíduos soro negativos os soro positivos tinham um OR= 2,6 (1,0 a 7,0). O soro com elevados níveis de anticorpos de classe IgA para Aa previu AVC, assim como, um nível elevado de anticorpos IgA para *P. gingivalis* previu AVC recorrente em indivíduos com história de AVC.

Jimenez *et al.*, (2009) e os seus colegas num estudo longitudinal de coorte analisaram 1.137 homens, tendo sido acompanhados durante aproximadamente 24 anos, com exames dentários, avaliada a incidência de eventos cerebrovasculares ou acidente isquémico transitório (AIT) em relação a média radiográfica de perda óssea alveolar e PS. Concluíram então que homens em que a média de *score* de perda óssea $\geq 1,5$ apresentam um HR 3 vezes superior de situações de doenças cerebrovasculares quando comparados com indivíduos cuja média de *score* de perda óssea se encontra $< 0,5$. Indivíduos cuja idade é inferior a 65 anos a média de *score* de perda óssea é mais significativa. Em indivíduos no qual o *score* de perda óssea é inferior a 0,5 a associação entre as duas patologias é menor comparando com indivíduos edêntulos, HR=2,56. Não se verificou uma significativa associação, HR=1,9 quando comparados com indivíduos cuja SP cumulativa é ≤ 4 mm.

V. Discussão

A associação entre periodontite e doenças cardiovasculares tem vindo a ser reconhecidas (Kinane e Bouchard, 2008). A Periodontite compreende uma reação inflamatória crónica cujo envolvimento não abrange somente tecidos superficiais mas também ligamento periodontal e osso alveolar (Sanz *et al.*, 2010). Três Parâmetros clínicos foram avaliados nos vários estudos acima descritos: 1) hemorragia à sondagem, indicando a presença de infiltrado inflamatório no tecido gengival, 2) profundidade da bolsa periodontal “ profundidade do sulco gengival com propagação do bio filme no sentido apical da raiz, 3) nível de inserção clínica o qual reflete a quantidade de perda de tecido periodontal. Outros marcadores de periodontite foram incluídos em alguns estudos assim como avaliações da colonização microbiana subgengival por microrganismos periodontais, assim como níveis de IgG ou IgA para bactérias periodontais.

A ocorrência de AVC é resultado de diversos factores cujo principal promotor é a aterosclerose. Para além de um conjunto de factores nos quais estão incluídos a inflamação crónica há também factores que incluem o aumento da inflamação e uma cascata de hemostasia e trombose, podendo por conseguinte levar a uma rotura da placa arteriosclerótica resultando em AVC devido à oclusão de um vaso (Lockhart *et al.*, 2012).

Uma associação entre DP e AVC é apoiada por evidências que atendem os padrões de nível A de evidência (os dados de suporte são derivados de ensaios clínicos randomizados ou meta-análises), ou nível B (um ensaio clínico randomizado ou estudos não randomizados) (Lockhart *et al.*, 2012).

A presente revisão suporta a necessidade de avançar com mais estudos intervencionais, ajudando na promoção de uma diminuição da DP e AVC. A mesma focou-se em estudos observacionais que analisassem episódios de AVC e que utilizassem medição de PS, PNIC como medidas de exposição. Contudo com a escassez de artigos desta natureza tal não foi possível, tendo abrangido, por isso, também como medidas de exposição os níveis de IgG e IgA.

Da pesquisa efectuada resultaram 7 estudos observacionais os quais, reportam uma forte associação entre DP e AVC. Na generalidade todos mostram incidências mais elevadas de AVC em indivíduos com DP quando comparados com indivíduos saudáveis.

Nas análises de Armin *et al.*, (2004), Seon *et al.*, (2008), Ghizoni *et al.*, (2012) e Hshemipour *et al.*, (2013) observou-se que a média de PNIC foi mais alta nos casos (indivíduos com manifestações de AVC) comparativamente com os controlos (sem manifestações de AVC). Nestes estudos pacientes que já sofreram de pelo menos um episódio de AVC apresentam lesões periodontais mais exuberantes que pacientes saudáveis.

No que concerne ao factor idade para Hashemipour *et al.*, (2013), Seon *et al.*, (2008) e Armin *et al.*, (2004) a mesma possui relevância. Em indivíduos mais jovens a periodontite representou um factor de risco acrescido para uma possível experiência de AVC. Na generalidade conseguiram demonstrar uma forte associação entre as duas patologias em indivíduos de idade mais jovem.

Jimenez *et al.*, (2009) cujo artigo se refere a um estudo de coorte longitudinal, não se verificou uma significativa associação $HR=1,9$, quando comparados com indivíduos cuja SP cumulativa $\leq 4mm$. A perda óssea foi analisada nos estudos de Lafon *et al.*, (2014) assim como por Jimenez *et al.*, (2009). Em ambos se conclui que existe de facto uma associação entre periodontite (avaliação perda óssea) e AVC. Ainda no que concerne à perda óssea para Jimenez *et al.* (2009) a idade assume também uma importância significativa visto que em indivíduos cuja idade é inferior a 65 anos a média de perda óssea é significativa $\geq 1,5$ apresentando um HR três vezes superior de doenças cerebrovasculares.

Pussinen *et al.*, (2004) afirma que o soro com elevados níveis de anticorpos de classe IgA para AAC previu AVC. Um nível elevado de anticorpos IgA para P.gingivalis previu AVC recorrente.

Nos estudos intervencionais verificou-se na globalidade um resultado mais positivo no tratamento periodontal em indivíduos com AVC:

Os resultados obtidos por Lee *et al.*, (2013) os grupos diagnosticados com DP que não foram tratados tiveram um risco aumentado de I-AVC entre todos os grupos com DP tratados e sem DP. Os que receberam profilaxia dentária apresentaram taxa de incidência inferior no que diz respeito ao risco de AVC comparativamente com o grupo de tratamento intensivo.

Sharath *et al.*, (2013) verificaram que o impacto de uma terapia intensiva com artovastatina 80mg foi mais notório em indivíduos com evidências imagiológicas (indicativas de história de DP) e DP ativa. Concluem que existe uma relação periodontite e AVC uma vez que a estatina em dose elevada é um factor benéfico no combate as duas patologias.

Os presentes resultados estão de acordo com o entendimento da patologia Periodontal e AVC. A inflamação tem um papel essencial na etiologia de AVC isquémico e AVC hemorrágico. O periodonto é o local preferencial para a localização de agentes infecciosos especialmente *P. gingivalis*, que por sua vez estão aptas a invadir células epiteliais de artérias causando elevado estado inflamatório (Lafon *et al.*, 2014).

Os critérios tais como Relação temporal gradiente biológico força de associação consistência, especificidade, plausibilidade biológica, evidências experimentais de estudos de intervenção em animais, são úteis para mostrar se as evidências sustentam uma relação de causalidade (Cunha e Nadanovsky, 2003).

Grande parte dos investigadores afirmam que, os estudos longitudinais são os ideais no sentido de investigar adequadamente uma associação causal visto que, são os que permitem um melhor controlo dos factores de confusão (Genco *et al.*, 2002).

No sentido de esclarecer a associação entre estas duas patologias, deve se referir que devido a uma panóplia de factores de riscos/confusão comuns a ambas as patologias e tal como em outras doenças, a relação de causalidade é difícil de ser estabelecida (Rothman, 2012).

A consistência da associação entre DP e AVC será tanto maior quando apoiada por evidências que atendam os padrões de nível A e B.

A doença Periodontal não se encontra somente relacionada com doenças Cardiovasculares. Pode influenciar a gestação, condicione o sistema respiratório doença de Alzheimer entre outras (Loesche , 2007). A prevenção do factor que está associado á doença deve ser a melhor abordagem.

A carga bacteriana está dependente da dieta, da quantidade de produção salivar, da capacidade de mastigação e higiene oral. Uma deficiente higiene oral poderá ser a principal responsável por um aumento de 2-10 vezes na carga bacteriana sobre os dentes (Castro *et al.*, 2001).

A infecção a nível sistémico resulta da propagação de micro-organismos orais na corrente sanguínea (Spahr *et al.*, 2006).

Vários estudos apresentados na presente revisão demonstraram que o tratamento periodontal é um factor importante na redução inflamatória e consequentemente na diminuição de AVC, uma vez que a periodontite pode de facto influenciar a evolução arteriosclerótica.

VI. Conclusão

Além do interesse atual da DP, o papel da infecção na evolução de AVC tem sido objecto de alguma investigação. A relação entre ambas as patologias é de extrema importância para a saúde pública devido à sua prevalência.

Por causa da natureza multifactorial de DP e AVC existem alguns resultados inconsistentes, como se pode verificar nos estudos analisados por esta revisão. O principal problema dos mesmos é o insuficiente controlo de inúmeros factores de confusão. O facto de existirem alguns resultados inconsistentes revela o cuidado a ter ao atribuir-se a uma associação uma relação de causalidade. Mais e novos estudos especialmente intervencionais são, necessários na clarificação desta associação, com controlo para todos os possíveis factores de confusão bem como o benefício do tratamento da DP no AVC proveniente de novas investigações baseadas em classificações mais uniformes de DP.

Todos os profissionais de saúde deverão estar atentos às recentes evidências relativas à doença periodontal nomeadamente periodontite como factor de risco para um potencial surgimento de AVC chamando a atenção dos pacientes desse possível risco assim como encorajando os doentes a ter bons hábitos de higiene oral no sentido de prevenir o desenvolvimento de patologias orais. É pois imprescindível que a saúde oral seja encarada como parte integrante da saúde geral, daí que a necessidade de colaboração entre profissionais de saúde seja indubitavelmente na prevenção e tratamento, benéfica para os pacientes.

VII. Bibliografia

Acarrini, R., Gody, MF. (2006). Periodontal disease as a potencial risk factor for acute coronary syndromes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 87(5), pp. 592-6.

Almeida, RF *et alli.*, (2006) Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Revista portuguesa de Clínica Geral*. 22, pp. 379-90.

Bartova, J *et alli.*, (2014). Periodontitis as a Risk Factor of Atherosclerosis. *Journal Immunology. Res.*2014: 636893.

Bouchard, P *et alli.*, (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular diseases consensos document. *European Heart Journal*. 12, pp. B13-B22.

Brunetti, M. (2003). *PERIODONTIA MÉDICA, Uma abordagem Integrada*. São Paulo, Editora Senac.

Campos, MI *et alli.*, (2015). Atrovastatin and trans- caryophyllene for the prevention of leucopenia in na experimental chemotherapy model In Wistar rats. *Molecular and Clinical Oncology*. 3 (4), pp. 825-828.

Carranza, J e Newman, (1997). *Periodontia Clínica*. 8.^a Edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A.

Carvalho, C., Cabral, CT, (2007). Papel das Porphyromonas Gingivalis na Doença Periodontal. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 48(3), pp. 167-71.

Castro, L.J., Segastibelza.,L., Martínez, A.B, (2001). Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares? Modelo biológico. *Avances Periodoncia Implantología*.13, pp.33-44.

Cunha-cruz, J., Nadanovsky, P, (2003). [Does periodontal disease cause cardiovascular disease? Analysis of epidemiological evidence]. *Caderno de Saúde Pública*. 19(2), pp. 357-368.

Direção Geral da Saúde, (2006). Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. Ministério da Saúde. [em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt>> [consultado 10/9/2014].

Fauci, A *et alli.*, (2010). *Harrison Manual de Medicina*.17.^a Edição. Algés. Mc Graw Hill.

Fernando, P *et alli.*, (2010). *Hipertensão Arterial e Proteção de Órgãos Alvo*. Madrid. Wolters Kluwer.

Genco, R., Offenbacher, S., Beck, J, (2002). Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *Journal of American Dental Association*. 133, pp.14-22.

Ghizoni, JS *et alli.*, (2012). Increased levels of Porphyromonas gingivalis are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: na in vivo study. *Journal of Applied Oral Science*. 20(1), pp.104-12.

Goldman, Ausiello, (2007). *Cecil Tratado De Medicina Interna*.22.^a Edição. Rio de Janeiro. Saunders Elsevier.

Grau, Aj *et alli.*, (2004). Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 35(2), pp. 496-501.

Guyton e Hall. (2003). *TRATADO DE Fisiologia MÉDICA*.11.^a Edição. São Paulo. Elsevier.

Hashemipour, MA *et alli.*, (2013). Gingivitis and periodontitis as a risk factor for stroke: A case- control study in the iranian population. *Dental Research Jornal*. 10(5), pp.613-9.

Jimenez, M *et alli.*, (2009).Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Annals of Neurology*.66 (4), pp.505-12.

Jong, YK., Masahito, K., Midori, A, (2014). Innate inflammatory response in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets. *Current Medicinal Chemistry*. 21(18). pp. 2076-2097.

Kinane D, Bouchard P, (2008). Periodontal diseases and health: Consensus Reporto f the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 35(8), pp.333-337.

Lafon, A *et alli.*, (2014). Periodontal disease and stroke : a meta-analysis og cohort studies.*European Journal of Neurology*. 21(9), pp.1155-1161.

Lee, YL *et alli.*, (2013). Dental prophylaxis and periodontal treatment are factors to ischemic stroke. *Stroke*. 44(4), pp.1026-30.

Libby, P., Maseri, A., Ridker, PM, (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105 (9), pp.1135-43.

Lindhe J, Lang NP e Karring I, (2008). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5ª Edição, Oxford, Blackwell Munksgaard.

Lockhart, PB *et alli.*, (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support na independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*.125 (20), pp.2520-44.

Loesche W. (2007). Dental Caries and Periodontitis: Contrasting two Infections That have Medical Implications. *Infectious Disease Clinicas of North America*. 21(2), 471-502.

Martínez, A.B., Ruiz EF. (2004). Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 9, pp.92-107.

Pérez, P.J., Pérez, G.E. (2007). Periodonto y enfermedad cerebrovascular. [Em linha]. Disponível em <www.acnweb.org/guia/g8cap16.pdf> [consultado em 28/12/2014]

Petersen, PE *et alli.*, (2005). Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The Who Approach. *Journal of Periodontology*. 76, pp 2187-93.

Pussinen, PG *et alli.*, (2007). Endotoxemia, imune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incidente cardiovascular disease events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 27, pp.1433-9.

Pussinen, PJ *et alli.*, (2004). Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke*,. 35(9), pp.2020-3.

Ramachandra, SS, 2014. Low levels of caries in aggressive periodontitis : A literature review. *The Saudi Dental Journal*.26(2),pp.47-49.

Rothman KJ. 2012. *Epidemiology: an introduction*. 2.^a Edição. Oxford. Oxford University Press.

Rubin, E *et alli.*, (2006). *Patologia, Bases clinicopatológicas da Medicina*. 4.^o Edição Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A.

Sanz, M *et alli.*, (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements*.12, pp.B3–B12.

Seeley, RR, Stephens, TD, Tate, P, (2005). *Anatomia e Fisiologia*. 6.^a Edição.Loures. Lusociência.

Silva, JM., Saldanha, C, (2007). Factores de risco Cardiovascular: componentes Hemorreológicos e Hemostasiológicos. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 26. pp. 161-82.

Sim, SJ *et alli.*, (2008). Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. *Journal Periodontal*. 79(9), pp. 1652-8.

Spahr, A *et alli.* (2006). Periodontal Infections and Coronary Heart Disease: role of periodontal bactéria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Archives of Internal Medicine*.166(5), pp.554-559.

Subramanian, S *et alli.*, (2013). High-dose artovastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *Journal of the American College of Cardiology*. 62(25), pp.2382-91.

Syrjanen, J *et alli.*, (1989). Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men.*Journal of Internal Medicine*. 225(3), pp. 179-184.

Teles, R., Wang, CY. (2011). Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Diseases*. 17(5), pp. 450-61.

Touyz, LZG, (2008) Doenças Cardiovasculares e periodontite (parte I). *Dentistry-Edição Portuguesa*.34.pp. 40-47.

Touyz, LZG. (2008), Doenças Cardiovasculares e periodontite (parte I) *Dentistry Edição Portuguesa*. 34, pp. 40-47.

Vieira, P., Péret A., Péret L. (2010). Alterações periodontais associadas às doenças sistêmicas em crianças e adolescentes. *Rev Paul Pediatr*, 28 (2) [Em linha]. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rpp/v28n2/v28n2a17>>. [Consultado em 8/11/2014].

Wu, T., *et alli.*, (2000). Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Archives of Internal Medicine*. 160(18), pp. 2749-2755.

Xiaojing, L., *et alli.*, (2000). Systemic Diseases Caused by Oral. *Clinical Microbiology and Infection*. 13(4), pp. 547-558.