

## PERIODONTITE E DOENÇA ISQUÉMICA CORONÁRIA. DUAS ENTIDADES ASSOCIADAS ?

MARGARIDA ROSADO\*

### RESUMO

*As patologias inflamatórias crônicas têm vindo a ser consideradas factores de risco independentes de aterosclerose, e de doença coronária.*

*O objectivo deste artigo é analisar a relação entre a doença periodontal e a doença isquémica coronária, salientando os estudos epidemiológicos realizados e as evidências biológicas.*

**Palavras-Chave:** aterosclerose, doença periodontal

### ABSTRACT

*Chronic inflammatory conditions have been reported as independent risk factors for atherosclerosis and coronary heart disease.*

*This paper aims at establishing the relationship between periodontal disease and ischemic heart disease based on epidemiological studies and biological evidence*

**Key-Words:** atherosclerosis, periodontal disease

### INTRODUÇÃO

No mundo ocidental a doença isquémica coronária continua a ser a principal causa de morte. Vários estudos têm mostrado que o consumo de tabaco, as concentrações plasmáticas elevadas de colesterol, a hipertensão e a diabetes são importantes factores de risco para o desenvolvimento da doença. Outros factores importantes são as infecções bacterianas e virais que podem precipitar o enfarte do miocárdio em indivíduos susceptíveis.

Sendo a doença periodontal uma patologia infecciosa associada a um processo inflamatório crónico com elevada prevalência em indivíduos adultos (cerca de 5-20%), em que medida se relaciona com os eventos cardiovasculares?

### ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Crescente atenção tem vindo a ser dada à patologia oral, particularmente à doença periodontal versus aterosclerose.

Estas duas doenças parecem ter uma série de características comuns como maior probabilidade de ocorrer em indivíduos do sexo masculino de baixo nível educacional, socialmente isolados, expostos a altos níveis de stress, hábitos tabágicos; e em grupos de risco como hipertensos e diabéticos<sup>(6)</sup>.

Desde 1965 que se investiga uma ligação entre a doença periodontal e a doença coronária e outros fenómenos tromboembólicos. Dos estudos publicados destacam-se os longitudinais de Matilla et al realizados na Finlândia entre 1989 e 1995, De Steffano et al. em 1993 e Beck et al em 1996 nos E.U.A.<sup>(1,10)</sup>.

No estudo de DeSteffano é salientada a importância da doença periodontal e da má

\*Médica Dentista Licenciada em Medicina pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

higiene oral como fortes indicadores de risco para a doença coronária e mortalidade total, no entanto correlação directa entre as duas patologias não é formalmente demonstrada <sup>(3)</sup>.

Actualmente nos E.U.A. estão em curso estudos prospectivos de causas e sequelas da aterosclerose (ARIC- the Atherosclerosis Risk In Communities) que tem como principal objectivo explorar a relação entre as condições orais e a doença cardiovascular incluindo a doença no sub-clínica. Os primeiros dados relativos a 3 anos de estudos indicam que os mediadores inflamatórios gerados em resposta à infecção periodontal podem ter consequências vasculares sistémicas <sup>(2)</sup>.

Apesar de todos os dados disponíveis apontarem para uma associação estatisticamente significativa entre a doença periodontal, aterosclerose e enfarte do miocárdio, devemos atender aos

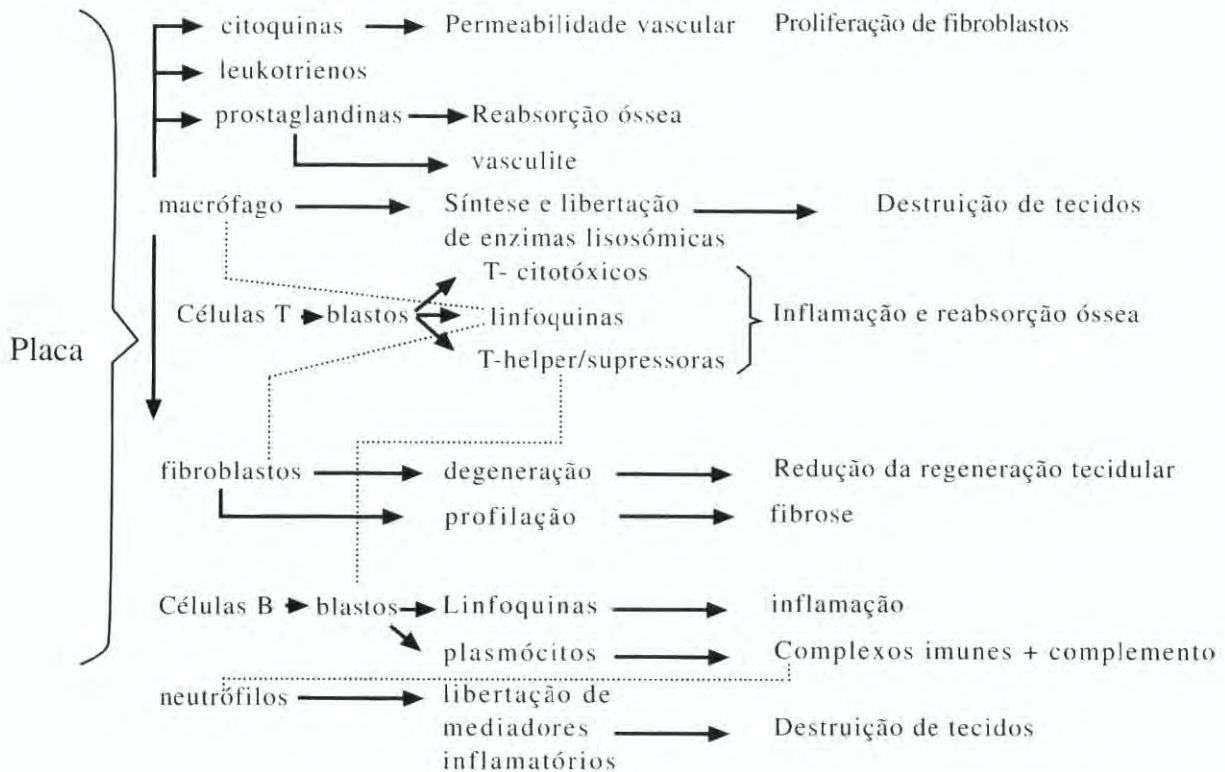
possíveis viés pelos múltiplos factores intervenientes, procurando a consistência, força e especificidade da associação, a relação exposição/resposta e a plausibilidade biológica <sup>(1)</sup>.

**ESTUDOS BIOLÓGICOS**

A doença periodontal é uma infecção multifactorial onde predominam bactérias Gram negativas e anaeróbias da flora oral. A infecção é acompanhada de reacções inflamatórias do hospedeiro que conduzem à destruição do periodonto (tecido que rodeia e suporta o dente, constituído pelo ligamento periodontal, cimento radicular, osso alveolar e osso cortical) formando bolsas periodontais e em fases avançadas resulta na perda dos dentes (Quadro I).

**QUADRO I**

**Patogenia da Doença Periodontal**



Representação esquemática das reacções inflamatórias e imunológicas desencadeadas pela placa e efeitos sobre os tecidos  
 In: " Patogenia de la enfermedad periodontal con placa" (Lindhe & Rylander 1975) Adaptado

Existem 3 patógenos associados à doença progressiva: *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *espiroquetas* e *Porphyromonas gengivalis*.

Uma bolsa periodontal normal contém entre  $10^7$ - $10^8$  bactérias. Um paciente com doença periodontal generalizada possuirá uma área de epitélio de bolsa correspondente à face cutânea anterior do antebraço, representando uma superfície significativa de troca de células e produtos entre o cimento radicular da raiz dentária e o tecido inflamatório bem vascularizado envolvente <sup>(10)</sup>. Em microscopia electrónica foi possível observar agregados de algumas estirpes de *Porphyromonas gengivalis* às células do endotélio das artérias coronárias bem como dentro do retículo endoplasmático rugoso <sup>4,5)</sup>, provocando a degradação das proteínas celulares, o que demonstra a importância das bolsas periodontais como porta de entrada a infecções.

A possibilidade da infecção estar na base do processo aterosclerótico tem vindo a ser reconhecida desde há décadas.

De facto verificou-se em modelos animais que a infecção por bactérias Gram negativas ou a simples presença de um componente da parede bacteriana, lipopolissacarido (LPS), induzia uma infiltração inflamatória nas artérias de médio e grande calibre, proliferação das células musculares lisas vasculares, degenerescência gorda e coagulação intravascular <sup>(1)</sup>.

Por outro lado é tentador sugerir que a infecção possa explicar muitos factores implicados no processo aterosclerótico e enfarte, mas ainda pouco compreendidos, como por exemplo a leucocitose, hiperfibrinogénemia, hipertrigliceridémia, aumento das LDL, dos anticorpos anti cardiolipina e das proteínas de choque térmico que surgem após uma infecção <sup>(11)</sup>. Recentemente um estudo realizado no Japão demonstrou que a doença periodontal é por si só responsável por um aumento de leucócitos, ora conhecendo-se o valor preditivo da leucocitose na doença isquémica cardíaca, este é sem dúvida um campo a explorar <sup>(7)</sup>.

Existe uma relação entre o conteúdo da bolsa periodontal e a perturbação dos mecanismos

hemostáticos. A microflora subgengival e a bacteriémia continua latente associada à endotoxémia originada nas bolsas periodontais pode ser responsável pela lesão da integridade do endotélio vascular, alteração da função plaquetar e coagulação <sup>(6)</sup>.

Os doentes periodontais têm níveis de fibrinogénico, interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva e um número de leucócitos mais elevados <sup>(10)</sup>. Apesar de não ter sido possível estabelecer uma associação entre a doença periodontal e os factores da fase aguda existem fortes indicações de uma co-relação entre a doença periodontal e as proteínas do choque térmico em particular a proteína de stress de 60 kDa, HSP60. De acordo com a teoria que defende a aterosclerose como doença autoimune, existe uma reactividade cruzada entre as HSP60 que se exprimem em todas as células eu e procaríotas e os epitópos das HSP60 expressas à superfície das células endoteliais. Nos doentes periodontais existem anticorpos (IgA) salivares específicos anti HSP 65. Aqui novamente se identificam reacções parcialmente idênticas às que ocorrem com os anticorpos plasmáticos o que corrobora a noção de uma ligação entre as duas doenças <sup>(12)</sup>.

Não menos interessante foi a descoberta de uma ligação entre a doença periodontal e o factor de von Willebrand. Esta glicoproteína sintetizada pelas células do endotélio vascular e pelos megacariócitos encontra-se elevada nos diabéticos, pacientes com arterite de células gigantes e nas infecções por bactérias Gram negativas envolvendo fenómenos trombóticos. As endotoxinas produzidas pelas bactérias Gram negativas induzem a libertação daquele factor pelo que este pode ser outro mecanismo da relação doença periodontal /doença isquémica coronária <sup>(10)</sup>.

Outras bactérias da placa têm vindo a ser implicadas com a doença coronária, nomeadamente *Streptococcus sanguis*. Em coelhos injectados com várias doses desta bactéria foi possível observar agregação de plaquetas, alterações electrocardiográficas, da pressão arterial e contractilidade cardíaca dependentes da dose e consistentes com a

ocorrência de enfarte do miocárdio <sup>(10)</sup>.

Por outro lado os primeiros ensaios de vacinação contra a cárie dentária usando estreptococos orais resultaram em produção de auto anti corpos anti proteínas vasculares e cardíacas. Recentemente foram identificados os epitopos imunogénicos responsáveis pelas reacções cruzadas entre estreptococos e proteínas do próprio: trata-se de uma proteína associada à membrana do *S. sanguis* que contém uma sequência de 7 amino ácidos idêntica à região de interacção entre colagénio tipos I e III e as plaquetas. O colagéneo tipo III encontra-se na membrana basal vascular normalmente coberto pelas células endoteliais impedindo deste modo a exposição do receptor de ligação às plaquetas. Esta proteína bacteriana pode ser considerada como um receptor de plaquetas com capacidade de promover a sua agregação e conseqüentemente contribuir para a formação de trombos <sup>(2,10)</sup>.

Como temos vindo a constatar as interacções entre os produtos da placa, em particular do lipopolissacarídeo, e as respostas inflamatórias e imunes do hospedeiro são fundamentais para a interpretação dos mecanismos etiopatogénicos das patologias em estudo.

A expressão da doença periodontal pode ser diferente e independente do desafio infeccioso. Indivíduos com doença periodontal precocemente instalada, refractária aos tratamentos, imunocomprometidos ou diabéticos insulino dependentes têm manifestações exacerbadas de periodontite. A variação na resposta deve-se fundamentalmente ao repertório de células T e à capacidade secretora dos monócitos. Os pacientes com formas agressivas de doença periodontal possuem um fenótipo hiper-inflamatório caracterizado pela produção e libertação de mediadores pró inflamatórios como PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  e TNF-1 $\alpha$  3 a 10 vezes superiores ao normal, face à agressão do lipopolissacarido bacteriano <sup>(10)</sup>. Os monócitos para além de contribuírem para o processo inflamatório desempenham igualmente uma função importante na formação do ateroma. O lipopolissacarido desencadeia nos monócitos uma reacção em cascata que leva à libertação de citocinas que promovem a activação e adesão de plaquetas,

formação de foam cells e à deposição de colesterol na íntima. As citocinas e o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) têm também um efeito estimulador da proliferação das células musculares lisas o que predispõe à formação de ateroma. Mais ainda os macrófagos também produzem numerosas enzimas hidrolíticas em particular metaloproteinasas que desempenham um papel crítico a nível das células musculares lisas convertendo as placas fibrosas em lesões instáveis <sup>(8)</sup>. Os exsudatos inflamatórios gengivais são ricos em enzimas proteolíticas cuja acção destrutiva periodontal é bem conhecida. Todavia o controlo destas proteases é mal conhecido bem como a sua repercussão a nível sistémico <sup>(9)</sup>.

A hiper-reatividade ao lipopolissacarido mediada pelos monócitos depende não só de factores ambientais mas está fortemente correlacionada com factores genéticos. Assim factores alimentares como dietas ricas em gorduras induzem maior resposta inflamatória face à infecção por *Porphyromonas gingivalis* em ratinhos <sup>(12)</sup>; e estudos *in vitro* mostraram indução de hiper-reatividade em monócitos na presença de lipoproteínas de baixa densidade. Relativamente a factores genéticos, a família de genes expressos pelo complexo major de histocompatibilidade (HLA) parece ser um dos melhores indicadores de predisposição genética nomeadamente a expressão de DR/3 ou -DQ. Este locus está relacionado com a diabetes melitus insulino dependente com implicações largamente conhecidas em ambas as doenças <sup>(1)</sup>.

## CONCLUSÃO

A doença periodontal está associada a múltiplas condições sistémicas como alterações metabólicas, hematológicas, imunológicas e induzidas por drogas.

A extensão da doença periodontal, reflectindo uma agressão bacteriana constante, pode estar associada ao desenvolvimento da doença isquémica uma vez que neste contexto a resposta inflamatória intensa desencadeada pelo lipopolissacarídeo pode promover a formação de ateroma e desencadear fenómenos tromboembólicos em indivíduos susceptíveis.

Apesar das incertezas que os estudos epidemiológicos deixam, especialmente do quanto a patologia oral possa reflectir apenas uma série de outras variáveis como dieta, exercício, tabagismo e acesso a cuidados de saúde, os achados biológicos apresentados corroboram a associação entre as patologias em análise.

Assim é importante reconhecer o impacto que a saúde periodontal tem sobre o organismo em geral e este sobre o periodonto, fomentando a prática de uma boa higiene oral.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beck J. D., Offenbacher S., Williams R., Gibbs P., Garcia R. "Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease?" *Ann - Periodontol* 1998; 3(1): 127-141
2. Beck J. D., Pankow J., Tyroler H.A., Offenbacher S. "Dental Infections and atherosclerosis". *Am Heart J* 1999; 138(5) parte 2 S 528-533
3. DeStefano F, Anda R. F., Kahn H. S., Williamson D. F., Russel C. M. "Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality". *BM J.* 1993; 306(13): 688-691
4. Dorn BR, Dunn WA. Jr, Progulska F. A. "Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens". *Infect- Immun.* 1999; 67(11): 5792-5798
5. Progulska F. A., Kozarov E., Dorn BR., Dunn WA. Jr, Burks , Wu Y. "Porphyromonas gingivalis virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system". *J. Periodontal Res.* 1999; 34(7): 393-399
6. Kaumudi J. J., Chester W. D., Willett W. C. "Possible explanations for tooth loss and cardiovascular disease relationship". *Ann - Periodontol* 1998; 3(1): 175-183
7. Ogawa Y., Imaki M., Yoshida Y., Tanada S., "Epidemiological study on association of periodontal disease and total and differential leukocyte counts". *Nippon-Eisagaku-Zasshi* 1999; 53(4): 596-600
8. Russell R. "Atherosclerosis is an inflammatory disease". *Am Heart J* 1999; vol. 138, n.º 5 parte 2 S 419-420
9. Sandhol, L. "Proteases and their inhibitors in chronic inflammatory periodontal disease". *J. Clin Periodontol* 1986; 13: 19-26
10. Seymour R.A., Steele J.G. "Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease?". *Br Dent J* 1998; 184(1): 33
11. Ville V. V. "Role of infections in atherosclerosis". *Am Heart J* 1999; 138(5) parte 2 S431-433
12. Wick G, Perschinka H., Qingbo Xu. "Autoimmunity and Atherosclerosis". *Am Heart J* 1999; 138: S444-S449