

Doença periodontal e condições sistêmicas: mecanismos de interação

Periodontal disease and systemic conditions: mechanisms of interactions

Luciene Maria Gomes Abreu¹, Fernanda Ferreira Lopes², Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira², Antonio Luis Amaral Pereira², Cláudia Maria Coelho Alves²

Resumo

Introdução. Medicina Periodontal é uma área da Periodontia, desenvolvida a partir do final da década de 1980, que têm estudado a relação entre a doença periodontal (DP) e algumas condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso. **Objetivo.** Avaliar os mecanismos de interação da possível associação entre a DP e as doenças cardiovasculares, o Diabetes Mellitus (DM) e o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso. **Método.** A pesquisa foi feita utilizando as seguintes ferramentas de busca no MEDLINE, BIREME e PUBMED: “periodontite e doenças cardiovasculares”, “periodontite e diabetes” e “periodontite e prematuridade e baixo peso”. Foram selecionados somente artigos de pesquisa sobre os referidos temas. **Conclusão.** A avaliação dos artigos mostraram que os conhecimentos atuais têm ressaltado que esta interação se dá principalmente pelo estabelecimento do quadro inflamatório sistêmico, que ocorre como consequência da periodontite.

Palavras-chaves: Doenças Periodontais. Doenças cardiovasculares. Diabetes mellitus. Recém-nascido de baixo peso.

Abstract

Periodontal medicine is a periodontics' field developed at the late 1980's, who has studied the relationship between periodontal disease and some systemic conditions such as cardiovascular disease, diabetes and birth of preterm and / or low birth weight among others. The aim of this literature study was to evaluate the interaction mechanisms of possible association of periodontal disease and cardiovascular diseases, diabetes mellitus and the birth of premature babies and / or low birth weight. The research was done using following search engines in MEDLINE, BIREME and PUBMED: “chronic periodontitis and cardiovascular disease”, “chronic periodontitis and diabetes” and “chronic periodontitis and preterm and low birth weight”. Only research articles were selected on these topics. Current knowledge have stressed that this interaction happens mainly through the establishment of the inflammatory systemic, occurring as a result of chronic periodontitis.

Keywords: Chronic periodontitis. Cardiovasculars diseases. Diabetes. Infant. Low birth weight.

Introdução

A doença periodontal (DP) é uma infecção crônica, multifatorial associada a microorganismos anaeróbios. As principais espécies bacterianas associadas à DP são *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythensis* e *Prevotella intermedia*, cuja prevalência varia nas diversas etnias e populações geograficamente distintas^{1, 25, 26}. A gengivite é uma condição inflamatória causada pela placa bacteriana, como demonstrado de forma inequívoca por Løe *et al.*,² a partir do clássico estudo de gengivite experimental em humanos, no qual o acúmulo de placa bacteriana levou ao desenvolvimento de gengivite e a sua remoção promoveu o retorno dos tecidos gengivais à normalidade em poucos dias. Clinicamente, a gengivite caracteriza-se por edema e vermelhidão, alterações no contorno e consistência, com tendência ao sangramento à sondagem delicada³⁰.

A infecção periodontal resulta em aprofundamento patológico do sulco gengival por meio da migração apical do epitélio juncional, destruição do ligamento periodontal, do cemento e do osso alveolar³. Clinicamente, a periodontite caracteriza-se pela perda de inserção, acompanhada pela formação de bolsa e alterações na densidade e altura do osso alveolar subjacente³¹. Os microorganismos presentes na placa bacteriana produzem endotoxinas e lipopolissacarídeos que induzem à produção de citocinas (troboxano

A2, interleucina 1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α), além de proteínas C-reativas, iniciando assim o processo inflamatório⁴. Tanto a gengivite quanto a periodontite são moduladas pela resposta imune do hospedeiro e por fatores ambientais tais como tabagismo, obesidade, diabetes e stress⁵.

Nas duas últimas décadas têm surgido evidências que suportam o conceito de que a DP pode ter efeitos adversos em órgãos e tecidos em locais distantes. A DP tem sido estudada como um fator de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares^{6,4,7,8}, o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso^{5,9,10} e o mau controle metabólico em pacientes com DM¹¹, entre outras.

O objetivo deste artigo foi avaliar através da revisão da literatura, a plausibilidade biológica e bioquímica dos mecanismos de interação entre a doença periodontal e as doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus e o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso.

Metodologia

A pesquisa foi feita utilizando as seguintes ferramentas de busca no MEDLINE, BIREME e PUBMED: “doenças periodontais e doenças cardiovasculares”, “doenças periodontais e diabetes” e “doenças periodontais e prematuridade e baixo peso ao nascer”. Foram selecionados somente artigos de pesquisa sobre temas,

¹ Mestranda do Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

² Professores do Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão - UFMA. Contato: Cláudia Maria Coelho Alves. E-mail: cmcoelhoa@gmail.com

como: Doenças Periodontais (DP) e Doença Cardiovascular; Doenças Periodontais (DP) e Diabetes Mellitus (DM); DP e Prematuridade e/ou Baixo Peso ao Nascer.

Revisão de Literatura

Doenças Periodontais (DP) e Doença Cardiovascular

Desde os anos 1980, vários estudos epidemiológicos têm indicado que as doenças periodontais podem ser um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares^{6,13,15}. A doença coronariana por isquemia aterosclerótica, o acidente vascular cerebral e a doença cardíaca valvular são as mais susceptíveis de serem associadas com as doenças periodontais⁶.

Vários mecanismos plausíveis têm sido propostos para explicar a associação entre a DP e a doença cardiovascular⁷. Em geral, a resposta do hospedeiro a uma exposição sistêmica a patógenos periodontais, assim como o estado inflamatório e os frequentes episódios de bacteremia em pacientes com má higiene bucal, podem contribuir para a ocorrência de efeitos sistêmicos pró-aterogênicos¹⁴.

A resposta inflamatória do hospedeiro aos patógenos periodontais estimula a liberação de lipopolissacarídeos (LPS), os quais desencadeiam diversas citocinas pró-inflamatórias e mediadores tecidodestrutivos, como a proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), prostaglandina E-2 (PGE-2), interleucina 1- β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6)¹⁵. Estas citocinas promovem agregação plaquetária, a migração de monócitos e a deposição de lipídios, promovendo injúria no endotélio vascular, contribuindo para a formação da placa aterosclerótica nas artérias coronárias, principal causa de eventos agudos como angina e infarto⁷.

No entanto, fatores de risco comuns a ambas as doenças, tais como fatores genéticos, (polimorfismo do gene IL-1), fatores ambientais (tabagismo, diabetes, stress, etc) e alterações na resposta imune, podem induzir a interpretações equivocadas⁶. Os resultados podem ser interpretados como artefatos, isto é, resultado de erros causados por confundimento²⁸. Por outro lado, se a associação for causal, implica que o controle da DP pode ter o benefício adicional de reduzir o risco das doenças cardiovasculares. Ainda não está bem esclarecido, o papel desses fatores de risco genéticos ou comportamentais, subjacentes à ambas as condições²⁷.

Doenças Periodontais (DP) e Diabetes Mellitus (DM).

A Diabetes Mellitus, representa um grupo de doenças metabólicas causadas pela diminuição na produção de insulina pelo pâncreas, ou pelo uso inadequado da insulina disponível o que, em ambos os casos, leva a altos níveis de glicose no sangue¹⁶.

As doenças periodontais estão bem estabelecidas na literatura, como uma complicação do diabetes, o que sugere que pacientes com diabetes são mais propensos a desenvolver doenças periodontais⁶. Entre os mecanismos biológicos que explicam porque o diabetes afeta os tecidos periodontais, estão a microangiopatia, a predisposição genética, alterações no

metabolismo do colágeno, a resposta inflamatória do hospedeiro e a qualidade da flora subgengival³.

A base bioquímica para o mecanismo de complicações do diabetes é a produção de produtos finais de glicação avançada (Advanced Glycation End-products- AGEs). Os AGEs são formados pela glicação não-enzimática de proteínas ou lipídios em condições de hiperglicemia prolongada¹⁷. O acúmulo dos AGEs aumenta a concentração de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 1- β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α , que são antagonistas da insulina, além da prostaglandina E-2 (PGE-2), resultando em destruição de tecido conjuntivo¹⁸. Simultaneamente, a infecção periodontal pode induzir a um estado crônico de resistência à insulina, contribuindo para o ciclo de hiperglicemia e formação de AGEs, ampliando as vias de degradação do tecido conjuntivo¹⁹.

A produção de lipopolissacarídeos (LPS) pelo *P.gingivalis*, importante patógeno periodontal, também induz a liberação de IL-1 β , TNF- α e PGE-2, conhecidos mediadores da resistência à insulina¹.

Há evidências que sugerem uma forte relação bidirecional entre DP e diabetes. Não apenas pacientes com diabetes não controlada são mais susceptíveis a desenvolver DP, mas a presença da DP ativa pode piorar o controle glicêmico⁶.

As evidências sugerem que a DP pode induzir ou manter um estado inflamatório crônico, indicado pela concentração de PCR, IL-6 e fibrinogênio, elevando os níveis séricos de IL-6 e TNF- α , induzindo ou agravando a resistência à insulina¹⁷.

As alterações vasculares no periodonto do indivíduo diabético tornam os tecidos periodontais mais vulneráveis a infecções. Outra alteração importante é a redução na produção de colágeno, componente fundamental dos tecidos de sustentação do dente, além da diminuição na produção de saliva, o que leva ao crescimento bacteriano no biofilme²⁹.

Doenças Periodontais (DP) e Prematuridade e/ou Baixo Peso ao Nascer

Um grande número de fatores associados à prematuridade e baixo peso ao nascer foram estabelecidos, tais como condições socioeconômicas desfavoráveis, pré-natal inadequado, gravidez nos extremos de idade, primiparidade, estado nutricional materno, tabagismo e presença de infecções no trato genito-urinário²¹. No entanto, as causas ainda permanecem desconhecidas em um grande número de casos¹⁰.

A similaridade nos mecanismos biológicos entre as infecções genito-urinárias e a DP envolvendo citocinas pró-inflamatórias sugere a influência da DP como um fator de risco na prematuridade e baixo peso ao nascer²⁰.

A elevada concentração de esteróides sexuais encontrados na gestação, altera a topografia e a permeabilidade microvascular do tecido gengival, aumentando o risco de bacteremia por gram-negativos, associados à DP⁹.

A disseminação hematogênica dessas bactérias dá início à cascata inflamatória, desencadeando a produção de citocinas em nível local e sistêmico, as quais estimulam a produção de prostaglandinas, principalmente a PGE-2²², e interleucinas IL-1 e IL-6 que podem entrar na corrente sanguínea e atingir a interface materno fetal¹⁰, aumentando os níveis plas-

máticos de prostaglandinas e citocinas⁵, o que pode dar início ao trabalho de parto¹.

Os fatores que influenciam a resposta inflamatória na DP são semelhantes aos vistos na gravidez: tabagismo, dieta, stress, raça/etnia, além de fatores genéticos. A amplificação desta resposta inflamatória pode resultar numa forma mais grave da DP e esse processo pode envolver tanto os tecidos periodontais, como as membranas fetais, útero, colo do útero ou influenciar no parto¹.

Discussão

Ao analisar os dados presentes na literatura sobre a interação entre a doença periodontal e as doenças sistêmicas, observa-se que, até o presente momento, as evidências disponíveis ainda não são suficientes para recomendar o tratamento periodontal como meio para evitar o aparecimento ou progressão de doenças cardiovasculares⁶. No entanto, um recente estudo realizado por Tonetti *et al.*,²³ no qual doentes cardíacos receberam tratamento periodontal intensivo e tiveram melhora da sua função endotelial e diminuição do risco cardíaco, demonstrou a relação entre tratamento periodontal e a melhora da condição cardiovascular destes pacientes. Porém, o fato de existirem fatores de risco comuns a ambas as doenças, assim como a alta prevalência da DP em pessoas de meia idade que sofrem de doenças cardiovasculares, pode induzir interpretações equivocadas⁶.

Entretanto quanto se estuda a interação da DP com Diabetes Mellitus, há constatação de que a infecção e a inflamação podem afetar negativamente o con-

trole glicêmico; pesquisadores têm avaliado o efeito do tratamento periodontal em pacientes diabéticos, o qual tem mostrado um efeito benéfico sentido especialmente em pacientes com baixo controle metabólico²⁴.

Há evidência de associação entre a DP e aumento de risco para o nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, especialmente em populações economicamente desfavorecidas, mas potenciais vieses, principalmente quanto à definição da doença periodontal, e ao número limitado de estudos randomizados, controlados, ainda não nos permitem oferecer uma conclusão¹⁰. Uma possível explicação para o fato aqui apontado pode estar nos fatores que influenciam a resposta inflamatória na DP são semelhantes aos vistos durante a gravidez: tabagismo, dieta, stress, raça/etnia e fatores genéticos. Os fatores de risco para a DP e resultados adversos da gestação são multifatoriais e incluem fatores que não são passíveis de redução e a literatura aponta para o papel da inflamação em ambas⁹.

Desse modo, ressalta-se que a confirmação da DP como um fator de risco independente para prematuridade e baixo peso ao nascer, seria de grande importância para a saúde pública, pois a DP pode ser prevenida e tratada, contribuindo para a redução da morbidade e da mortalidade materna e perinatal¹⁰. No futuro, pode haver justificativa adicional para a terapia periodontal, caso seja comprovada a influência da DP no início ou na progressão destas doenças sistêmicas¹².

Conclui-se que são necessários mais ensaios clínicos e estudos de intervenção para avaliar o efeito do tratamento periodontal na diminuição de risco para estas condições sistêmicas.

Referências

1. Ferguson JE, Hansen W, Novak K *et al.* Should we treat periodontal disease during gestation to improve outcomes? *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(2):454-67.
2. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-187.
3. Alves C, Andion J, Brandão M *et al.* Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(7): 1050-7.
4. Beck J, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol* 2000. 2000; 23(1):110-20.
5. Offenbacher S, Jared H, O'Reilly P *et al.* Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol.* 1998 Jul; 3(1): 233-50.
6. Lan-Chen- Kuo, Alan M. Polson *et al.* Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interaction with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health.* 2008; 122(4):417-33.
7. Ramires JAF, César LAM, Ferreira JMF. Insuficiência coronariana crônica. *Rev Bras Med.* 2003; 60(7): 415-28.
8. Genco RJ, Glusish V, Zambon J *et al.* Overview of risk factors for periodontal diseases and implications for diabetes and cardiovascular diseases. *Comp Educ Cont Dent.* 2001; 22(2 Spec No): 21-3.
9. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat M. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 21(3):451-66.
10. Xiong X, Buekens P, Fraser WD *et al.* Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG.* 2006; 113(2):135-43.
11. Stegeman CA. Oral manifestations of diabetes. *Home Healthc Nurse.* 2005;23(4):233-41.
12. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. Does Periodontal Therapy Reduce the Risk for Systemic Disease? *Dent Clin N Am.* 2010; 54 (1):163 - 81.
13. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV *et al.* Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989; 25;298(6676):779 - 81.

14. Serrano Junior CV; Souza JA. Doença Periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronarianas agudas. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87(5): 562-63.
15. Pussinen PJ, Mattila K. Peridontal infections and atherosclerosis: mere associations? *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15(5):583-8.
16. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions. Update on associations and risks. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8 Suppl): 398-409.
17. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2007; 44(1): 127-53.
18. Mealey BL, Rethman MP. Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship. *Dent Today.* 2003; 22(4): 107-13
19. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998; 3(1): 51-61.
20. Vettore MV, Leão AT, Leal MC *et al.* The relationship between periodontal disease and preterm low birthweight: clinical and microbiological results. *J Periodont Res.* 2008; 43(6): 615-626.
21. Cruz SS, Costa MCN, Gomes-Filho IS *et al.* Periodontal Therapy for pregnant women and cases of low birthweight: An intervention study. *Pediatrics International.* 2010; 25(1): 57-64.
22. Jefcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, *et al.* Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 183-8.
23. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007; 1; 356(9): 911-20.
24. Lamster IB, DePaola DP, Oppermann RV, *et al.* The relationship of periodontal disease to diseases and disorders at distant sites. Communication to health care professionals and patients. *JADA.* 2008; 139(10): 1389-97.
25. Borrel LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clinical Periodontol.* 2005; 32(Suppl 6):132-58.
26. Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clinical Periodontol.* 2008; 35(suppl 8): 346-61.
27. Offenbacher S, Beck JD, Moss K *et al.* Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: A pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009; 80(2):190-201.
28. Hujoel PP *et al.* Periodontal Disease and coronary heart disease risk. *JAMA.* 2000; 20; 284(11): 1406-10.
29. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal Disease: association with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.* 2008; 14(3): 191-203.
30. Lindhe J. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
31. Carranza FA, Newman M. Periodontia Clínica. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.