

Artigo de Revisão de Literatura
Literature Review Article

Associação entre doença periodontal e acidente vascular cerebral: revisão de literatura

Association between periodontal disease and stroke: literature review

Amanda Cigognini dos Santos¹
Felipe Gomes Dallepiane¹
João Paulo De Carli¹
Micheline Sandini Trentin¹

Autor para correspondência:

Felipe Gomes Dallepiane
Universidade de Passo Fundo, Faculdade de Odontologia
Rodovia BR-285 – São José
CEP 99042-800 – Passo Fundo – RS – Brasil
E-mail: 182537@upf.br

¹ Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo – Passo Fundo – RS – Brasil.

Data de recebimento: 24 ago. 2022. Data de aceite: 16 nov. 2022.

Palavras-chave:

periodontite; doenças periodontais; acidente vascular cerebral; aterosclerose.

Resumo

Introdução: A doença periodontal é uma doença inflamatória que afeta os tecidos de suporte dos dentes, podendo levar à perda da dentição, sendo um agravante de risco para determinadas doenças sistêmicas, como, por exemplo, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, diabetes e acidente vascular cerebral (AVC). **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura detalhada sobre os achados científicos atuais sobre a associação entre AVC e doença periodontal. **Revisão de literatura:** Foi feita uma busca na literatura, pertinente ao assunto pesquisado, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico, nos idiomas inglês e português, usando os termos de pesquisa: “periodontitis” AND “periodontal diseases” OR/AND “stroke” OR/AND “atherosclerosis”, tendo em vista os resultados dos estudos relacionando a doença periodontal e o AVC. Os artigos foram selecionados por meio de critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** As pesquisas clínicas caso-controle e randomizadas publicadas nos últimos anos têm sugerido uma forte relação entre doença periodontal e AVC, em virtude da presença de periodontopatógenos encontrados em placas de ateromas que indicam uma relação direta em ambas as doenças.

Conclusão: A revisão de literatura deste artigo demonstra que há relação entre doença periodontal e AVC, sendo a doença periodontal um potencial fator de risco para o AVC. Portanto, são sugeridas apenas hipóteses para o relacionamento entre elas, mas o mecanismo exato que liga a periodontite ao AVC ainda é desconhecido.

Keywords:

periodontitis;
periodontal diseases;
stroke; atherosclerosis.

Abstract

Introduction: Periodontal disease is an inflammatory disease that affects the supporting tissues of the teeth, which can lead to loss of teeth, being an aggravating risk for certain systemic diseases such as respiratory diseases, cardiovascular diseases, diabetes and stroke (stroke). **Objective:** To carry out a detailed literature review on current scientific findings on the association between stroke and periodontal disease. **Literature review:** A search was carried out in the literature, relevant to the researched subject, in the databases: PubMed, Scielo and Google Scholar in English and Portuguese using the following terms: “periodontitis” AND “periodontal disease” OR/AND “stroke” OR/AND “atherosclerosis”, in view of the results of studies relating periodontal disease and stroke. Articles were selected using inclusion and exclusion criteria. **Results:** Research between case-control and randomized clinics published in recent years has suggested a strong relationship with periodontal disease and stroke, due to the presence of periodontopathogens found in atheromatous plaques that indicate a direct relationship in both diseases. **Conclusion:** A review of the literature of this article demonstrates that there is a relationship between periodontal disease and stroke, with periodontal disease being a potential risk factor for stroke, therefore, only hypotheses are suggested for the relationship between them, but the exact mechanism that linking periodontitis to stroke is still unknown.

Introdução

O AVC isquêmico ocorre quando há obstrução da luz do vaso sanguíneo e ocasiona insuficiência de suprimento sanguíneo. Normalmente após um episódio desses, os pacientes têm retorno motor parcial ou total, mas algumas consequências podem gerar deficiência funcional, como, por exemplo, dificuldade para resolução de problemas, falar, mobilidade e comunicação [31].

Os fatores de risco modificáveis para o AVC incluem tabagismo, doenças cardíacas, hiperlipidemia, obesidade, dieta, diabete e ingestão de álcool. Desse modo, a estratégia mais efetiva para prevenir um AVC primário é por meio da mudança de hábitos e controle desses fatores de risco, enquanto na prevenção secundária o objetivo é realizar a estabilização da placa aterosclerótica e a restauração do fluxo sanguíneo com procedimentos

cirúrgicos [8]. Outros fatores de risco, como idade, etnia e sexo, estão relacionados à genética e são características não modificáveis. Considerando tais aspectos, homens e mulheres têm riscos diferentes de incidência, mortalidade, severidade e reabilitação após um AVC [3].

A doença periodontal expõe pacientes a marcadores de exposição bacteriana sistêmica, e um deles é a proteína C-reativa, que é uma molécula produzida pelo fígado em resposta a sinais provindos de macrófagos (interleucina (IL-6)), como resposta imunológica sistêmica à inflamação da infecção bacteriana. Os níveis de proteína C-reativa (PCR) aumentam horas após lesões ou infecção de tecidos, o que sugere a sua contribuição para o sistema de defesa do hospedeiro [6]. A periodontite tem sido associada a níveis altos de PCR, e há redução desses níveis após o tratamento periodontal. A proteína C-reativa também é encontrada em placas

de ateromas, além de ser gerada pelo processo ateromatoso e desempenhar um papel direto na progressão da doença ateromatosa. Contudo a PCR produzida em resposta à infecção crônica, como a doença periodontal, pode se depositar em ateromas e contribuir para sua progressão. Independentemente da proteína C-reativa são encontrados patógenos periodontais nas placas de ateromas, e a deposição de bactérias provenientes da periodontite é proposta como um estímulo inflamatório que leva à progressão da placa ateromatosa [25].

A doença periodontal é inflamatória, não reversível, que ocasiona destruição dos tecidos de suporte dos dentes, levando à reabsorção óssea e perda de dentes envolvidos. O desenvolvimento da doença ocorre pelo relacionamento entre os microrganismos do biofilme e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. Essa resposta inflamatória pode ser modificada por fatores genéticos, ambientais e doenças sistêmicas, deixando o hospedeiro mais suscetível [19, 34]. As questões aqui colocadas ressaltam a importância da terapia periodontal com base nas necessidades diagnosticadas por um profissional, para a resolução do quadro patológico.

Pacientes com maiores perdas dentárias apresentam concentração maior de proteína C-reativa e lesões na mucosa [1]. Injúrias gengivais aumentam os níveis de PCR, o TNF- α e IL, em virtude dos danos causados [17]. Algumas citocinas pró-inflamatórias e mediadores lipídicos, como as interleucinas-1 (IL1a e 1b), estimulam a reabsorção óssea e a inibição da formação óssea. Muitos patógenos periodontais podem estimular a produção de interleucinas (IL-1) pelas células do hospedeiro, e esses níveis de IL1 são maiores em sítios com doença periodontal e diminuem com terapia periodontal [34].

Considerando que ambas as doenças são de grande prevalência na sociedade atual, a presente revisão de literatura busca avaliar se existe relação plausível entre as bactérias do periodonto e o acidente vascular cerebral (AVC), já que existem recentes evidências que sugerem a doença periodontal como um dos fatores de risco para agravamento do AVC. Sendo a periodontite umas das principais doenças infecciosas que acometem a boca, torna-se necessário identificar a real relação da doença periodontal com o AVC, para que assim se possa atuar na sua prevenção.

Revisão de literatura

Realizou-se uma busca na literatura atual, pertinente ao assunto pesquisado, nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, nos idiomas inglês e português, usando os termos de pesquisa: “periodontitis” AND “periodontal diseases” OR/AND “stroke” OR/AND “atherosclerosis”. Em relação aos resultados dos estudos encontrados na literatura relacionando a doença periodontal e o AVC, os artigos foram selecionados por meio de critérios e inclusão e exclusão, sem restrição de ano de publicação.

Configurou-se como critérios de inclusão: estudos de caso-controle, séries de casos, pesquisas clínicas ou pesquisas clínicas randomizadas e controladas, revisões sistemáticas e meta-análise apenas nos idiomas inglês e português. Os critérios de exclusão foram: artigos os quais não apresentassem nenhum objetivo a ser pesquisado, como protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências, estudos em dentes decíduos e quando não eram pesquisas relevantes para o estudo proposto.

A periodontite, uma doença inflamatória que acomete pessoas suscetíveis, afeta os tecidos de suporte dos dentes, podendo levar à perda da dentição. A doença periodontal é um agravante de risco para determinadas doenças sistêmicas, como, por exemplo, doença respiratória, doença arterial coronária e AVC. Além disso, a aterosclerose está intimamente associada a tais enfermidades, pois se caracteriza pelo acúmulo contínuo de colesterol, proteínas e outros na camada do endotélio, que são as chamadas placas ateromatosas. Outros fatores, como hábitos de alimentação e estilo de vida, parecem ser mais predisponentes para o desenvolvimento do processo de aterosclerose do que a predisposição genética em si. As placas ateromatosas podem ser estáveis e instáveis. As instáveis podem vir a romper, e então haverá a formação de um coágulo que vai fechar a luz do vaso, interrompendo o fluxo sanguíneo [35].

A doença periodontal e o AVC apresentam muitos fatores de risco em comum: o sexo masculino, hábito tabágico, hipertensão, nutrição, poder aquisitivo, baixo nível de escolaridade e estresse. Porém existem muitos mecanismos fisiopatológicos que podem explicar a associação entre as duas doenças [18]. Além disso, os produtos provenientes das bactérias são lançados na corrente sanguínea, estimulando

a liberação de citocinas inflamatórias, que vão influenciar na formação de placas ateromatosas. Ademais, em pacientes com doença periodontal são encontrados níveis elevados de proteína-C e fibrinogênio [2].

Um estudo de coorte demonstrou a existência de associação entre periodontite e risco de AVC. A pesquisa baseou-se na reabsorção óssea interproximal radiográfica e profundidade de sondagem, e a perda óssea alveolar foi intensamente associada com o risco de AVC. Porém os indivíduos usados para testar a hipótese do estudo foram classificados como iguais quando o critério era tabagismo, contribuindo para uma possível interpretação errada dos dados e consequentemente associação não real entre as doenças [5].

Um segundo estudo do tipo caso-controle, cujo objetivo também era verificar a relação entre as duas doenças e fazer um alerta preventivo, selecionou os participantes com as mesmas condições sistêmicas e usou as mesmas formas de medida na coleta de dados dos pacientes no prontuário e exame clínico. Ainda, os autores salientam que as bactérias presentes no biofilme dental podem percorrer os vasos sanguíneos e aderir a uma placa de ateroma. Com os resultados das informações obtidas, concluiu-se que ambas as doenças têm muitos fatores de risco em comum, como álcool, diabetes e o tabagismo, por exemplo. E ao separar os pacientes nesses grupos de risco, não houve associação significativa entre as doenças. Os autores também não tiveram condições de associar a periodontite com AVC, porque todos os pacientes apresentavam algum nível de perda de inserção. Todavia os achados desse estudo demonstraram maior índice de biofilme, periodontite severa, maior perda de inserção e profundidade de sondagem no grupo de pacientes diagnosticados com AVC. As comparações feitas entre as variáveis dos grupos não foram estatisticamente significantes; apesar disso, os pacientes do grupo caso mostraram percentuais maiores. As conclusões finais evidenciam que índice de placa maior de 72% pode ser fator de risco para AVC e que o índice de placa visível foi tido como uma diferença significativa entre os grupos, em que o grupo caso apresentava índice significativamente maior [11].

A relação entre periodontite e AVC tem muitas possíveis ligações fisiopatológicas. As endotoxinas, as bactérias e os produtos bacterianos provenientes da doença periodontal são liberados na corrente sanguínea e estimulam o organismo a liberar citocinas pró-inflamatórias que vão ocasionar a proliferação de células inflamatórias

em artérias maiores e estimular os fatores de coagulação, como o fibrinogênio, influenciando, assim, no desenvolvimento da aterogênese e eventos tromboembólicos [36]. O epitélio gengival ulcerado é uma porta de entrada para que a microbiota oral tenha acesso à circulação sanguínea. Um dos patógenos periodontais, o *Streptococcus sanguinis*, quando na corrente sanguínea induz agregação plaquetária, apresentando-se, portanto, com potencial trombogênico [16].

Em uma revisão da literatura destacou-se que as bactérias gram-negativas presentes nas infecções periodontais têm lipopolissacarídeos (endotoxinas) nas paredes celulares de suas membranas, e a entrada dos LPS na corrente sanguínea pode lesar as células endoteliais, promover adesão de monócitos na parede vascular, induzir a produção de células espumosas de macrófagos e, por fim, causar disfunção endotelial. Essa soma de efeitos pode ser significativa no desenvolvimento da aterogênese [7].

Em um estudo de meta-análise, a periodontite tem se mostrado um fator de risco independente para doença cardíaca coronária e desempenha papel importante na ocorrência desta, especialmente a aterosclerose. Isso porque a hiperlipidemia se refere ao colesterol e/ou triglicerídeos muito alto e HDL muito baixo, tornando um fator de risco importante para o acometimento das doenças cardiovasculares. As evidências têm mostrado a interação entre a periodontite e a hiperlipidemia, em virtude das bactérias e seus produtos inflamatórios. Os níveis de colesterol total e triglicerídios de pacientes com periodontite estiveram significativamente superiores aos de pacientes sem doença periodontal. Pacientes com periodontite crônica e hiperlipidemia apresentam níveis significativamente mais elevados de índice de placa e perda de inserção quando comparados a pacientes com periodontite, mas sem hiperlipidemia. As pesquisas indicam que a periodontite e os níveis de lipídios no sangue estão relacionados e confirmam que a infecção periodontal pode ser um dos fatores de risco independentes para aterosclerose e hiperlipidemia, porém os mecanismos específicos que causam a interação entre as duas condições ainda não estão claros [23].

De acordo com um estudo caso-controle, as infecções no periodonto podem afetar o desenvolvimento da aterosclerose. A inflamação causada pela periodontite aguda pode causar ativação plaquetária e aumento dos fatores de coagulação, elevando o risco de AVC. Tal trabalho selecionou 200 pacientes, em que metade deles apresentava AVC. Nesses grupos foi avaliado o índice gengival e periodontal por um profissional

habilitado. Os autores revelaram que existe relação significativa entre AVC e índice periodontal, mas não encontraram o mesmo resultado na relação entre AVC e índice gengival. Também observaram índices periodontais elevados em mulheres [15].

Em um estudo de revisão sistemática, a doença periodontal é causada por infecções locais por patógenos periodontais presentes na cavidade oral, levando a reações sistêmicas e imunológicas. Por causa disso, ocorrem uma inflamação sistêmica e a liberação de mediador inflamatório, como a proteína C-reativa, que prevê a ocorrência de AVC mais tarde. O número de dentes perdidos ao longo da vida pode refletir o estado inflamatório em que o paciente se encontrou nesse período. Portanto, pacientes que possuem menor número de dentes podem ter um risco maior de sofrer AVC ou outras doenças sistêmicas. Porém, se a perda dentária for em decorrência de outros fatores, como cárie e trauma, esses indivíduos podem não ter sido afetados pela infecção da doença periodontal e, portanto, é possível considerar que má nutrição e hábitos alimentares modificados como a causa indireta para AVC. Pacientes diagnosticados com AVC demonstraram prevalência mais alta e um maior número de sítios afetados por periodontopatógenos. Fatores como perda dentária e periodontite têm associação independente com AVC, e as intervenções de higiene oral feitas pelo próprio indivíduo ou por um profissional devem ser hábitos diários na rotina dos pacientes. Contudo o diagnóstico, a prevenção e o tratamento são imprescindíveis para diminuir o desenvolvimento de inflamações crônicas e atenuar o risco de AVC [27].

Em um estudo de revisão sistemática e meta-análise, a periodontite como uma doença crônica e infecciosa pode estar relacionada como uma fonte de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, o que pode favorecer algumas doenças, tendo em vista que esse processo inflamatório localizado na boca pode se estender para uma inflamação sistêmica, em virtude da disseminação de citocinas pró-inflamatórias e bactérias da cavidade oral. Uma condição de inflamação acentuada pode aumentar o risco de AVC nas fases aguda e crônica, por causa dos marcadores inflamatórios, como a PCR e IL-6, que foram apresentados como indicadores de aumento de risco para AVC. Atualmente, a periodontite vem sendo associada a doenças e condições além de doenças cardiovasculares, como diabetes, obesidade e artrite reumatoide, o que demonstra a importância de um trabalho multidisciplinar sobre os indivíduos que apresentam essas condições. Existe forte associação entre

periodontite e AVC, e sugere-se risco aumentado de AVC isquêmico em pacientes com doença periodontal. Desse modo, deve-se realizar higiene oral de forma preventiva para diminuir os níveis de bactérias da cavidade oral e os marcadores inflamatórios e evitar a ocorrência de alterações periodontais capazes de agravar outras doenças [14].

Um estudo de revisão sistemática e meta-análise, feito mediante consulta às bases de dados Medline, Embase e Cochrane, teve por objetivo analisar o risco de doenças cardiovasculares na população com doença periodontal em comparação com populações sem doença periodontal. Para realizar a pesquisa, 32 estudos de coorte longitudinais foram incluídos. Chegou-se à conclusão de que o risco de ocorrência de doenças cardiovasculares foi significativamente maior em população com doença periodontal. O risco de doenças cardiovasculares também não diferiu entre o diagnóstico clínico ou autorrelatado de doença periodontal. O risco de doenças cardiovasculares foi maior em homens e com doença periodontal grave. Entre todos os tipos de doenças cardiovasculares, o risco de AVC foi maior. Houve aumento de doenças cardiovasculares em populações com doença periodontal, principalmente em homens e pessoas com doença periodontal grave [20].

Em um estudo de caráter exploratório, realizou-se uma pesquisa de interação de rede proteína-proteína com proteínas codificadas documentadas para AVC e periodontite. Os genes foram coletados por meio do estudo de associação em genoma completo. A base de dados utilizada foi a Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, que serve para prever as redes proteína-proteína. Concluiu-se que há potencial interação entre proteínas relacionadas a AVC e periodontite, resultado baseado na resposta inflamatória, no estado pró-coagulante/pró-trombótico e mecanismo de ruptura da placa de ateroma [22].

Um estudo de coorte retrospectivo teve como objetivo avaliar a associação da doença periodontal com infarto agudo do miocárdio e AVC. A pesquisa seguiu as normas do National Health Insurance Service-National Health Screening Cohort (NHIS-HEALS) e foi efetuada de 2002 a 2015. Para tal, 298.128 participantes sem histórico de infarto agudo do miocárdio ou AVC foram acompanhados por 10 anos. A análise de regressão multivariável de Cox foi aplicada, com base na pessoa e ano da condição periodontal para infarto agudo do miocárdio, AVC e outras doenças cardiovasculares não fatais, controlando vários fatores de confusão. As análises foram divididas por faixa etária, sexo

e frequência de escovação. Depois de controlar vários fatores de confusão, os participantes com doença periodontal grave, em comparação com os participantes sem doença periodontal grave, tiveram uma incidência de 11% para infarto agudo do miocárdio, de 3,5% para AVC e 4,1% para doenças cardiovasculares não fatais. A associação de doença periodontal grave com infarto agudo do miocárdio e doenças cardiovasculares não fatais foi altamente modificada em mulheres e adultos de 40 a 59 anos. A doença periodontal grave aumentou em 4,3% a chance de infarto agudo do miocárdio, AVC em 1,4% e o total de doenças cardiovasculares não fatais em 1,6%. A pesquisa concluiu que a doença periodontal grave foi associada a infarto agudo do miocárdio e AVC [10].

Outro estudo teve como objetivo testar a associação entre doença periodontal e fibrilação atrial (o tipo mais comum de arritmia cardíaca) como mediadora da associação entre doença periodontal e AVC. Os participantes sem fibrilação atrial foram submetidos a um exame periodontal, e o periodonto foi classificado como saudável, leve, moderada ou grave. Os voluntários com fibrilação atrial foram acompanhados por mais de 17 anos. Modelos de riscos de Cox ajustados para fatores de risco de fibrilação atrial foram usados para estudar as relações entre gravidade da doença periodontal. A análise de mediação serviu para testar se a fibrilação atrial tinha relação ou associação entre doença periodontal e AVC. Como resultado, 5.958 pessoas foram avaliadas sem fibrilação atrial prévia e 754 com fibrilação atrial. A doença periodontal grave foi associada a fibrilação atrial em ambas as análises univariável (HR bruta, 1,54; IC 95%, 1,26-1,87) e multivariável (HR ajustada, 1,31, IC 95%, 1,06-1,62). Em comparação com os usuários episódicos, os usuários regulares apresentaram menor risco de fibrilação atrial nas análises univariável (HR bruto, 0,82, IC 95%, 0,74-0,90) e multivariável (HR ajustado, 0,88, IC 95%, 0,78-0,99). A análise sugeriu que a FA tem associação entre DP e AVC. 9.666 participantes sem histórico de fibrilação atrial foram avaliados para atendimento odontológico; 1.558 apresentaram FA. Concluiu-se que a doença periodontal está associada a fibrilação atrial. A associação pode explicar o risco de doença periodontal e AVC. Usuários regulares tiveram um risco menor de incidente de fibrilação atrial em comparação com usuários episódicos [32].

Uma investigação teve como objetivo realizar uma revisão sistemática com meta-análise com foco em estudos observacionais em humanos portadores

de doença periodontal ou não, associada a AVC, incluindo ataques hemorrágicos e isquêmicos. Como resultado, dez estudos foram incluídos. O número de participantes variou de 80 a 15.792, com tempo de seguimento de 0 a 15 anos. Os estudos mostraram heterogeneidade variável. Para AVC em estudos de caso-controle, a heterogeneidade geral foi considerável (I² = 77%). Para AVC isquêmico em estudos de caso-controle, a heterogeneidade geral foi considerável (I² = 72%). Para AVC em estudos de coorte, observou-se heterogeneidade nula (I² = 0%). A meta-análise concluiu que indivíduos com periodontite tinham duas vezes mais chances de sofrer AVC e eram duas vezes mais propensos a sofrer AVC isquêmico [4].

Um estudo de caráter transversal teve como propósito investigar se a doença periodontal está associada a um subtipo específico de AVC. Os participantes foram avaliados por exames periodontais em pacientes com AVC ou com ataque isquêmico transitório. Já participantes portadores de AVC causado por aterosclerose foram classificados como aterosclerose intracraniana ou aterosclerose extracraniana. No total 265 pacientes foram incluídos no estudo, com idade média de 64 ± 12,8, sendo 49% brancos, 46% negros e 56% homens. Um total de 87 pacientes eram portadores de doença periodontal grave; destes, 42 apresentaram acidentes vasculares cerebrais decorrentes de aterosclerose. AVCs de grandes artérias tiveram uma proporção maior de pacientes com doença periodontal do que sem doença periodontal (31% vs. 16%, X²p=0,01). O estudo também constatou que uma proporção maior de pacientes com doença periodontal (12% vs. 5%) teve AVC, em virtude de doença da circulação posterior. Pacientes com doença periodontal tiveram uma taxa maior de AVC de grande artéria por causa de aterosclerose intracraniana em comparação com aqueles sem doença periodontal (20% vs. 8%; OR bruto 2,6, IC 95% 1,3-5,6, p = 0,01). O estudo chegou à conclusão de que existe uma maior proporção de AVC decorrente de aterosclerose de grandes artérias em pacientes com doença periodontal em comparação com aqueles sem doença periodontal. Também concluiu que há uma associação independente entre doença periodontal e aterosclerose intracraniana, bem como entre doença periodontal e doença da circulação posterior [24].

Outro estudo teve como objetivo analisar se a periodontite está associada à patogênese da placa aterosclerótica, sendo a proteína C-reativa

hipersensível (PCR-h) e a fosfolipase A2 associada a lipoproteína (Lp-PLA2) dos biomarcadores séricos da estabilidade da placa aterosclerótica. Convocaram-se 103 pacientes com AVC isquêmico agudo dentro de 7 dias após o início do AVC. Eles foram analisados por meio de exames periodontais, como profundidade da bolsa e perda de inserção. Dos pacientes analisados, 65 (63,1%) foram diagnosticados com periodontite grave, tendo prevalência o sexo masculino, idade mais elevada, histórico de consumo de álcool, níveis mais elevados de PCR-hs e Lp-PLA2. A regressão logística multivariada mostrou que a periodontite grave foi significativamente associada à PCR-hs (OR = 2,367, IC 95%: 1,182-4,738; P = 0,015) e Lp-PLA2 (OR = 2,577, IC 95%: 1,010-6,574; P = 0,048). Concluiu-se que a periodontite grave está associada ao nível sérico de PCR-hs e Lp-PLA2 em pacientes com AVC isquêmico agudo [9].

Um estudo transversal, cujo objetivo foi analisar a associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares, envolveu 2.830 participantes, com idade ≥ 30 anos. Os participantes foram submetidos a entrevistas domiciliares e em seguida avaliações periodontais. Os dados coletados foram submetidos a análise estatística. A população com doença periodontal estágios III e IV era mais propensa a ter doenças cardiovasculares em comparação à população com estágio I da doença. Entretanto a população que relatou ter saúde gengival regular ou ruim era mais propensa a ter doenças cardiovasculares do que os sujeitos com saúde gengival excelente ou muito boa. Concluindo, os dados do programa National Health and Nutrition Examination Survey 2013 a 2014 demonstraram que a gravidade da doença periodontal está associada ao risco de doenças cardiovasculares [33].

Um estudo clínico avaliando 664 pacientes com diagnóstico de AVC teve o objetivo de analisar as associações entre fibrilação atrial e patógenos periodontais específicos usando títulos séricos de anticorpos IgG de bactérias em pacientes com AVC agudo. Pacientes com AVC agudo foram registrados em dois hospitais, e avaliaram-se amostras de soro quanto aos anticorpos contra nove patógenos periodontais, sendo 16 genótipos, usando o teste de ELISA. A fibrilação atrial foi analisada em pacientes seguindo os critérios de fibrilação atrial sustentada ou paroxística ou detecção de fibrilação atrial na chegada ou durante a admissão. Também foi realizado pareamento por escore de propensão para categorizar os pacientes, com fibrilação atrial e sem fibrilação atrial. Como resultado identificou-se que, de 664 pacientes com AVC agudo, 123 apresentaram fibrilação atrial;

234 foram selecionados a pareamento do escore de propensão, em que pacientes com fibrilação atrial tiveram maior prevalência de títulos séricos positivos de anticorpos contra *Porphyromonas gingivalis* A tipo III e tipo V do que aqueles sem fibrilação atrial. Concluiu-se que *Porphyromonas gingivalis*, especialmente tipo III e tipo V, podem estar associados a fibrilação atrial em pacientes com AVC [26].

Um estudo de coorte retrospectivo teve como objetivo analisar se a periodontite é um fator de risco para AVC transitório em adultos jovens. Para realizar a pesquisa, o National Health Insurance (NHI) Research Database em Taiwan foi usado como base de dados. Pessoas de 20 a 53 anos com periodontite em 2001 e 2002 (n = 792.426) e um grupo controle pareado por idade e sexo (n = 792.426) foram selecionados. Os participantes foram acompanhados até o diagnóstico de AVC; as incidências de AVC foram comparadas entre o grupo controle e o grupo com periodontite. Como resultados, o risco de desenvolver AVC foi maior em participantes com periodontite, e o índice foi ligeiramente maior entre as pessoas de 20 a 40 anos. A periodontite foi associada ao AVC isquêmico menor, aumentando o risco [21].

Discussão

A doença periodontal, quando associada às condições sistêmicas, tende a contribuir significativamente para agravar a saúde geral dos pacientes. Diversos estudos têm relatado a associação entre infecções crônicas e eventos tromboembólicos. Dessa forma, a periodontite como uma doença inflamatória pode contribuir como um fator de risco para as doenças cardiovasculares, como o AVC.

O AVC apresenta muitos fatores de risco associados à sua ocorrência, como: idade, hábitos tabágicos, etilismo, hipercolesterolemia e o sexo masculino. A aterosclerose é o fator etiológico principal dessa doença cardiovascular e representa uma condição crônica e progressiva que afeta a parede vascular, caracterizando-se pelo acúmulo de lipídios e proteínas, formando uma placa ateromatosa. As placas ateroscleróticas, além de obstruir parcialmente a luz do vaso, predispoem o paciente a eventos tromboembólicos e a fenômeno isquêmico, podendo provocar um derrame [30, 35].

A aterosclerose apresenta um componente inflamatório, o que significa que quadros infecciosos podem levar a um risco elevado de doenças

cardiovasculares. Portanto, a periodontite como uma infecção crônica também pode ser considerada um dos muitos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do AVC [15].

Pacientes com piores índices de saúde e higiene oral são mais suscetíveis a ter um infarto do miocárdio quando comparados a sujeitos com boa saúde bucal. Quando avaliada a relação entre infecção periodontal e infarto isquêmico, observou-se que a condição bucal piora em pessoas com infarto cerebral, além de maior prevalência de infecções orais em homens com derrame [29]. Contudo há risco elevado de AVC quando associado com infecção bucal e periodontal, mais precisamente o AVC isquêmico, em que se percebe que a doença periodontal pode contribuir para eventos tromboembólicos. Ademais, a terapia periodontal diminui os níveis de proteína C-reativa e outras interleucinas (IL-1) em pacientes com doença periodontal, o que também demonstra associação entre AVC e periodontite. Úlceras no epitélio gengival formam uma passagem direta dos microrganismos periodontopatógenos do sulco gengival para a circulação sanguínea, e isso também pode ser a origem de várias infecções sistêmicas [29].

As bactérias periodontais aumentam os níveis de marcadores inflamatórios, como o fibrinogênio, um fator de coagulação para agregação plaquetária, apresentando-se como um fator de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, influenciam no desenvolvimento das placas ateromatosas e eventos tromboembólicos [2]. O *Streptococcus sanguinis* é um periodontopatógeno que, quando introduzido na circulação sanguínea, induz agregação plaquetária, sendo uma bactéria com potencial para causar trombos [16].

A literatura mostra que os autores, na sua maioria, concordam que existe relação entre as doenças, porém o mecanismo exato de como tal relação ocorre ainda é desconhecido. Por outro lado, uma análise de estudos epidemiológicos concluiu que não existe ainda evidência epidemiológica significativa para associação entre as doenças e que as evidências até então disponíveis não eram suficientes para afirmar a associação entre AVC e periodontite [12]. Todavia existem mecanismos fisiopatológicos que podem explicar essa associação, como a entrada de patógenos periodontais na corrente sanguínea e a deposição dessas bactérias em placas ateromatosas [13, 28].

Pacientes diagnosticados com AVC também apresentam mais perda de inserção e maior profundidade de sondagem quando comparados com pacientes que não apresentam a doença [11].

Porphyromonas gingivalis tipo III e tipo V pode ser associado a fibrilação atrial [26]. Indivíduos com periodontite grave podem estar associados ao nível sérico de hs-CRP e Lp-PLA2 em pacientes com AVC isquêmico agudo [9].

Os cirurgiões-dentistas devem orientar os pacientes para prevenção do início ou progressão de doenças induzidas pela aterosclerose, em virtude de forte associação entre periodontite e AVC, além dos benefícios gerais da terapia periodontal para a saúde bucal. Orientar os pacientes em relação à importância de manter a cavidade oral livre de infecções é também contribuir com medidas de prevenção para doenças cardiovasculares e ter um cuidado integral com a saúde dos indivíduos [13, 29].

Outros estudos clínicos retrospectivos e de caso-controle também são necessários para determinar se a prevenção, a progressão ou tratamento de infecções como a periodontite reduzem os marcadores biológicos de risco para o AVC e verificar se existe relação entre a doença periodontal e o início de ateromas, incidência e progressão em eventos cardiovasculares.

Conclusão

Com base no que foi exposto no trabalho presente, a periodontite parece ter possível associação com doenças induzidas por aterosclerose, como o AVC. Os artigos publicados até hoje mostram evidências palpáveis que tentam explicar o mecanismo mais provável que liga as duas doenças.

Ainda é desconhecida a forma pela qual a progressão da aterosclerose pode ser estimulada pelas bactérias presentes na doença periodontal. Apesar da divergência entre alguns autores, a literatura atual traz muitas pesquisas clínicas e revisões sistemáticas que indicam uma possível relação entre as duas doenças.

Referências

1. Ajwani S, Mattila KJ, Närhi TO, Tilvis RS, Ainamo A. Oral health status, C-reactive protein and mortality – a 10 year follow-up study. *Gerodontology*. 2003;20(1):32-40.
2. Almeida FR, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Med Geral Fam*. 2006;22(3):379-90.

3. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-90.
4. Baniulyte G, Piela K, Culshaw S. How strong is the link between periodontitis and stroke? *Evid Based Dent*. 2021;22(1):10-1.
5. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67(10):1123-37.
6. Black S, Kushner I, Samols D, Proteína C-reativa. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90.
7. Bokhari SAH, Khan AA. The relationship of periodontal disease to cardiovascular diseases-review of literature. *J Pak Med Assoc*. 2006;56(4):177-81.
8. Caprio FZ, Sorond FA. cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):295-308.
9. Chen C, Zhu J, Deng X, Yang Z, Lin W, Ma Y et al. Severe periodontitis is associated with the serum levels of hypersensitive C reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in the patients of acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2021;88:232-6.
10. Cho HJ, Shin MS, Song Y, Park SK, Park SM, Kim HD. Severe periodontal disease increases acute myocardial infarction and stroke: a 10-year retrospective follow-up study. *J Dent Res*. 2021;100(7):706-13.
11. Chujfi SE, Ferreira RAC. Análise da frequência de doença periodontal em indivíduos acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico no Hospital Universitário Sul-fluminense de Vassouras e Santa Casa de Misericórdia de Barra do Piraí - RJ: alerta preventivo. *Rev Gaúch Odontol*. 2006;54(3):203-6.
12. Cunha-Cruz J, Nadanovsky P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análise das evidências epidemiológicas. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(2):357-68.
13. Díaz GME, Aguiar MRD. La enfermedad periodontal, ¿un factor de riesgo más para el infarto cerebral isquémico aterotrombótico? *Rev Cuba Med Gen Integral*. 2016;32(1):107-12.
14. Fagundes NC, Almeida APCPS, Vilhena KFB, Magno MB, Maia LC, Lima RR. Periodontitis as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15(6):519-32.
15. Hashemipour MA, Afshar AJ, Borna R, Seddighi B, Motamedi A. Gingivitis and periodontitis as a risk factor for stroke: a case-control study in the Iranian population. *Dent Res J*. 2013;10(5):613-9.
16. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67(10):1138-42.
17. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol*. 2004;75(3):420-8.
18. Joshupura K. The relationship between oral conditions and ischemic stroke and peripheral vascular disease. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(1):23-30.
19. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*. 2008;79(8):1560-8.
20. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(1):109-22.
21. Lee YT, Tsai CF, Yen YC, Huang LK, Chao SP, Hu L et al. Periodontitis is a potential risk factor for transient ischemic attack and minor ischemic stroke in young adults: a nationwide population-based cohort study. *J Periodontol*. 2022;93(12):1848-56.
22. Leira Y, Mascarenhas P, Blanco J, Sobrino T, Mendes JJ, Machado V et al. Network protein interaction in the link between stroke and periodontitis interplay: a pilot bioinformatic analysis. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):787.
23. Lianhui Y, Meifei L, Zhongyue H, Yunzhi F. Association between chronic periodontitis and hyperlipidemia: a meta-analysis based on observational studies. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2017;35(4):419-26.
24. Mascari R, Vezzetti A, Orofino C, Byrd A, Hicklin D, Nichols C et al. Periodontal disease association with large-artery atherosclerotic stroke. *J Neurol Disorders Stroke*. 2021;8(1):1173.
25. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2007;78(12):2289-302.

26. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Nishi H, Nakamori M, Shiga Y et al. Assessment of serum IgG titers to various periodontal pathogens associated with atrial fibrillation in acute stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022;31(3):106301.
27. Pillai RS, Iyer K, Spin-Neto R, Kothari SF, Nielsen JF, Kothari M. Oral health and brain injury: causal or casual relation? *Cerebrovasc Dis Extra.* 2018;8(1):1-15.
28. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol.* 2013;40(14):30-50.
29. Sanz M, Castillo AM, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268-88.
30. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):38-53.
31. Schepers VPM, Ketelaar M, Van De Port IGL, Visser-Meily JMA, Lindeman E. Comparing contents of functional outcome measures in stroke rehabilitation using the international classification of functioning, disability and health. *Disabil Rehabil.* 2007;29(3):221-30.
32. Sem S, Redd K, Trivedi T, Moss K, Alonso A, Soliman EZ et al. Periodontal disease, atrial fibrillation and stroke. *Am Heart J.* 2021;235:36-43.
33. Sumayin NK, Mallawaarachchi I, Dunipace EA, Chuang LH, Jafri SH, Shah NR et al. Association between periodontal disease and cardiovascular disease (from the NHANES). *Am J Cardiol.* 2022;178:163-8.
34. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516.
35. Teixeira J, Pinho MM. Associação entre periodontite e acidente vascular cerebral: uma revisão de literatura. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac.* 2011;52(2):115-21.
36. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2749-55.