

ASSOCIAÇÃO ENTRE SAÚDE BUCAL E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO (AVEI) - UMA REVISÃO DA LITERATURA

ASSOCIATION BETWEEN ORAL HEALTH AND ISCHEMIC STROKE (IS) – A LITERATURE REVIEW

Thayana Salgado de Souza Leão¹, Ana Carolina de Almeida Grando², Silvana Beltrami Waltrick³, Gustavo Henrique Tomasi⁴, Luiz Carlos Porcello Marrone⁵, Maximiliano Schünke Gomes⁶

RESUMO

A associação entre saúde bucal e desfechos de saúde geral vem sendo estudada de modo crescente nas últimas décadas, com ênfase na relação entre doenças inflamatórias crônicas bucais e doenças cardiovasculares (DCV) de origem aterosclerótica. Objetivo: revisar a literatura, atualizando os conhecimentos sobre a associação entre parâmetros de saúde bucal (doença periodontal (DP), periodontite apical (PA) e perda dentária) e a ocorrência de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI). Metodologia: foram pesquisadas as seguintes bases eletrônicas, sem restrições de idiomas ou data: PubMed/MEDLINE, LILACS, Scielo e ISI Web of Science e Scholar Google, além de buscas manuais. Estudos realizados em animais ou in vitro, relatos e séries de casos foram excluídos. Resultados: a presente revisão identificou e incluiu 11 estudos clínicos observacionais avaliando a associação entre diferentes indicadores de saúde bucal e AVEI, além de uma meta-análise sobre o assunto. Nenhum estudo de intervenção foi identificado. Conclusão: a evidência disponível, oriunda de estudos observacionais, sugere que as principais doenças inflamatórias crônicas bucais (DP e PA) estão associadas de modo independente com DCV de origem aterosclerótica. A relação entre DP e AVEI parece consistente, porém há carência de estudos analisando a associação entre AVEI e outros parâmetros de saúde bucal, especialmente cárie e PA. Até o momento, uma relação de causalidade entre DP, PA e AVEI não pode ser confirmada ou rejeitada, em face à ausência de estudos de intervenção. Futuros estudos deverão contribuir para o esclarecimento dos mecanismos biológicos que embasam a associação entre as doenças crônicas bucais e o AVEI.

Palavras-chave: saúde bucal; doença periodontal; periodontite apical; aterosclerose; acidente vascular encefálico.

ABSTRACT

The association between oral health and general health has been under study for decades, with emphasis on the relationship between chronic oral inflammatory diseases and atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD). Objective: to review the literature, updating the knowledge about the association between oral health (periodontal disease (PD), apical periodontitis (AP) and tooth loss) and the occurrence of ischemic stroke (IS). Methodology: the following electronic databases were searched, without language or date restrictions: PubMed/MEDLINE, LILACS, Scielo, ISI Web of Science and Scholar Google, as well as manual searches. Studies in animals or in vitro, reports and series of cases were excluded. Results: the present review identified and included 11 clinical observational studies evaluating the association between different indicators of oral health and IS, and one meta-analysis on the field. No interventional studies were identified. Conclusion: the available evidence from observational studies suggests that the main chronic oral inflammatory diseases (PD and PA) are independently associated with ACVD. In addition, the relationship between PD and IS seems consistent, but there is a lack of studies analyzing the association between IS and other oral health parameters, such as caries and AP. To now, a causal relationship between DP, PA and IS cannot be confirmed or rejected, considering the lack of interventional studies on the area. Future studies should contribute to the comprehension of the biological mechanisms underlying the association between the main chronic oral diseases and IS.

Keywords: Oral Health, Periodontal Diseases, Apical Periodontitis, Stroke.

¹Cirurgiã-dentista, especialista e mestre em Endodontia. Doutoranda em Endodontia pela PUC-RS

²Cirurgiã-dentista graduada em Odontologia pela PUC-RS

³Cirurgiã-dentista, especialista, mestre e doutora em Endodontia. Professora de Endodontia da PUC-RS

⁴Médico residente de Neurologia da PUC-RS

⁵Médico Neurologista do Hospital São Lucas da PUC-RS. Mestre e doutor em Neurociências. Professor da Faculdade de Medicina da ULBRA

⁶Major QOES, Centro Médico- Odontológico da Brigada Militar- RS Cirurgião-dentista, especialista, mestre e doutor em Endodontia. Professor permanente do Programa de pós-graduação em Odontologia da PUC-RS

Endereço para correspondência: Dra. Thayana Salgado de Souza Leão, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia. Av. Ipiranga, 6681, prédio 06 Partenon 90619900 - Porto Alegre, RS - Brasil. E-mail: thayana.souza@acad.pucrs.br

INTRODUÇÃO

Desde o início do século passado, com o surgimento da “Teoria da infecção focal”, vem se associando a má condição de saúde bucal com inúmeros desfechos de saúde geral, sugerindo que microrganismos presentes na cavidade oral podem desencadear eventos patológicos em diversos locais do corpo humano^{1,2}.

Ao longo dos anos, a partir dos resultados oriundos de uma série de estudos clínicos bem delineados³⁻⁶, a evidência científica que embasa esta possível associação foi reforçada, sugerindo que a saúde bucal está associada de forma independente com diversos desfechos sistêmicos como aterosclerose⁷, doenças cardiovasculares⁸, doenças respiratórias, cânceres⁵, baixo peso do recém-nascido⁹, aptidão física³ ou mesmo mortalidade¹⁰. Tais associações encontram estimativas de efeito mais robustas quando se correlacionam as principais doenças crônicas bucais de origem infecciosa – doença periodontal (DP), periodontite apical (PA) e cárie – com eventos sistêmicos de origem aterosclerótica¹¹⁻¹³.

A DP é definida por ser uma inflamação crônica envolvendo os tecidos que circundam a estrutura dentária, em resposta ao acúmulo de placa bacteriana¹⁴. Inicialmente os microrganismos atacam os tecidos de suporte (gengiva e periodonto), acarretando no estabelecimento de gengivite marginal crônica. Com a evolução clínica, há formação de bolsas periodontais que levam à destruição dos tecidos de sustentação, como cimento, ligamento periodontal e osso alveolar¹⁴. Os quadros evoluídos de DP envolvem a perda de inserção do tecido conjuntivo e do osso alveolar, acarretando em mobilidade dentária e, frequentemente, na perda do elemento dentário¹⁴.

A PA, à semelhança da DP, caracteriza-se por ser uma doença multimicrobiana, com predomínio de bactérias anaeróbicas gram-negativas¹⁵. No entanto, a PA é a principal consequência das lesões de cárie não tratadas, onde os microrganismos colonizam o interior do canal radicular em forma de biofilmes e promovem uma reação inflamatória nos tecidos periapicais. Os sinais e sintomas clínicos associados a PA estão diretamente ligados aos diferentes estágios da doença, entretanto, a PA é geralmente uma inflamação crônica e, na maioria dos casos, pode permanecer assintomática por longos períodos, sendo diagnosticada apenas através de exames de imagens.

A plausibilidade biológica e os possíveis mecanismos patogênicos que sustentam a associação entre as doenças crônicas inflamatórias e infecciosas de origem bu-

cal com as principais DCV de origem aterosclerótica estão relacionados, principalmente: à disseminação sistêmica de microrganismos presentes na cavidade bucal, favorecendo assim a agregação plaquetária em diversos locais do corpo humano¹⁶; à elevação sérica dos níveis de mediadores pró-inflamatórios, favorecendo a formação, a maturação e o desprendimento de placas ateromatosas¹⁷; e ao dano endotelial ocorrido a partir da presença de produtos bacterianos e inflamatórios, frente à ocorrência de bacteremias de origem bucal¹¹. Ainda assim, o estabelecimento das doenças crônicas bucais como fatores de risco para a ocorrência de DCV de origem aterosclerótica permanece como uma hipótese controversa no meio científico, já que tanto as doenças bucais quanto as DCV compartilham diversos fatores de risco em comum, como idade, dieta, fatores socioeconômicos, hábitos de autocuidado, diabetes e tabagismo, entre outros.

Uma das principais DCV e causas de morbidade no mundo, é o acidente vascular encefálico (AVE). O AVE pode ser dividido em AVE isquêmico (AVEI), o qual corresponde a 85% dos casos, e hemorrágico, o qual corresponde a 15%, sendo esse último de maior mortalidade. Os principais fatores de risco para AVE são hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, tabagismo, idade, sexo masculino e história familiar de doenças cerebrovasculares ou coronariana^{18,19}.

Assim, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura, atualizando os conhecimentos sobre a associação entre parâmetros de saúde bucal (DP, PA e perda dentária) e a ocorrência de AVEI.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca na literatura para identificar estudos a respeito da associação entre saúde bucal e AVEI. As principais condições de saúde bucal pesquisadas foram perda dentária, DP e PA. As mais relevantes bases de dados eletrônicos disponíveis na área da saúde consultadas foram: PubMed/MEDLINE, LILACS, Scielo, ISI Web of Science e Scholar Google, sem restrição de idiomas ou ano de publicação. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: “oral health”; “oral diseases”; “caries”; “periapical disease”; “periodontal disease”; “periodontitis”; “gingival disease”; “apical periodontitis”; “tooth loss”; “edentulism” AND “stroke”; “ischemic stroke”; “cerebrovascular disease”; “atherosclerosis”; “myocardial infarction”; “cardiovascular disease”. Também foram realizadas pesquisas manuais, através da análise das referências dos

estudos identificados eletronicamente, e buscas em teses e dissertações pertinentes ao assunto.

Como critérios de inclusão foram selecionados somente estudos realizados em seres humanos, que avaliassem a associação entre AVEI e doenças crônicas bucais. A busca não foi limitada por ano de publicação ou a idioma. Foram excluídos relatos e séries de casos, estudos realizados em animais ou *in vitro* além de estudos que não contemplassem o tema abordado.

RESULTADOS

A presente revisão identificou 11 publicações de estudos clínicos observacionais que avaliaram a associação entre diferentes indicadores de saúde bucal e AVEI, sendo seis casos- controles^{4, 20-23}, um transversal²⁴ e quatro coortes^{23, 25-28}, além de uma meta-análise sobre o assunto. Nenhum estudo de intervenção foi identificado.

A Tabela 1 expressa as principais características das investigações incluídas, avaliando a associação entre saúde bucal e AVEI.

Tabela 1 – Características dos principais estudos clínicos que avaliaram a associação entre saúde bucal, AVEI e outros desfechos cardiovasculares.

Autor/ Ano	País	Desenho experimental	Tamanho amostral	Exposição	Desfecho	Principais resultados
Syrjanen J 1989 ²⁰	Finlândia	Caso Controle	N= 80	DP	AVEI	Associação entre DP e AVEI (p < 0,01)
Grau AJ 1997 ²¹	Alemanha	Caso Controle	N= 332	Infecções crônicas bucais	AVEI	OR para a associação de DP grave e AVEI; 2,6 (1,18- 5,7)
Wu T 2000 ²⁵	USA	Coorte	N= 9962	DP e edentulismo	AVE	RR para DP 2,11 (1,30- 3,42)
Joshiyura JK 2003 ²⁶	USA	Coorte	N= 41380	DP e número de dentes	AVEI	HR para < 24 dentes 1,57 (1,24- 1,98); HR para DP 1,33 (1,03- 1,70)
Elter JR 2003 ²⁴	USA	Transversal	N= 10906	Número de dentes	AVEI/ AIT	OR edentulismo 1,4 (1,5- 2,0); OR para PD 1,3 (1,02- 1,7)
Grau AJ 2000 ⁴⁴	Alemanha	Caso Controle	N= 771	DP	AVEI/ AIT	OR para DP 4,34 (1,85- 6,19)
Dorfer 2004 ²²	Alemanha	Caso Controle	N= 771	DP	AVEI/ AIT	OR para gengivite severa: 18,29 (5,84- 57,26); OR para perda óssea severa 3,26 (1,58- 8,28); OR perda de inserção clínica > 6mm 7,38 (1,55- 15,03)
Jimenes 2009 ²⁷	USA	Coorte	N= 1137	DP	AVEI	RR para perda óssea > 20%: 3,52 (1,59- 7,81)
Slowik J 2010 ²⁹	Polônia	Coorte	N= 169	DP	AVEI	Associação de DP avançada e AVEI (p=0,01)
Pradeep 2010 ²³	Índia	Caso Controle	N= 200	DP	AVEI/ AIT	OR para DP 8,5 (1,1- 68,2)
Lafon A 2014 ²⁸	França	Caso Controle	N= 95	DP	AVEI	OR para DP 1,05 (1,02- 1,09)

DP: doença periodontal; AVEI: acidente vascular encefálico isquêmico; AIT: acidente isquêmico transitório; DCC: doença crônica coronariana; RR: risco relativo; OR: odds ratio.

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos presentes na literatura que avaliam a associação entre parâmetros de saúde bucal e alterações cardiovasculares, com ênfase em acidentes vasculares encefálicos, não classificam quanto ao tipo do acidente, descrevendo-o muitas vezes somente como AVE, ou classificando como AVE fatal e não fatal.

Até o presente momento, somente um trabalho³⁰ foi identificado avaliando a associação entre AVE de origem hemorrágica (AVEH) e DP. Apesar dos resultados mostrarem uma associação positiva entre ambas as doenças (OR= 2,4; 95% CI= 1,1 – 5,5), a plausibilidade biológica que sustenta essa associação é extremamente controversa, uma vez que o AVEH ocorre principalmente pela ocorrência de um pico hipertensivo e ruptura de aneurisma cerebral, sem uma ligação direta com alterações inflamatórias sistêmicas³¹.

Sendo assim, para que se evite qualquer tipo de confundimento, nesta revisão optamos por discutir somente trabalhos que avaliaram a associação de parâmetros bucais com AVEI. A presente revisão de literatura identificou onze estudos clínicos que avaliaram a associação entre doenças crônicas bucais e AVEI, além de uma recente meta-análise sobre o assunto.

Em 1989 Syrjänen *et al.*²⁰, através de um estudo de caso-controle, foram os primeiros pesquisadores a estabelecerem uma relação entre DP e AVEI. O estudo em questão mostrou uma associação entre DP e as DCVs ($P < 0,01$), sendo esta mais forte no sexo masculino (ainda que sem diferença estatística em relação ao sexo feminino). Os autores atribuíram este resultado ao fato de que culturalmente as mulheres apresentam uma melhor higiene bucal que os homens. Apesar dos autores identificarem outros fatores associados à ocorrência de AVEI além da DP, o estudo não lançou mão de métodos estatísticos de regressão multivariada, portanto os resultados obtidos estão sujeitos à influência de fatores de confundimento não controlados.

Wu *et al.*²⁵ avaliaram a relação de DP e perda dentária com AVEI e doença cardíacas coronarianas (DCC). A DP mostrou-se associada de modo independente (RR=2,11, IC95%=1,30–3,42) com a ocorrência de AVEI, mesmo após o ajuste para outros fatores de risco já conhecidos, como sexo, idade, hipertensão, fumo e diabetes. O mesmo não ocorreu quando se observou a associação de DP com AVEH (RR=1,22, IC95% =0,53- 2,83), fortalecendo a ideia de que essa associação ocorre principalmen-

te através de mecanismos pró-inflamatórios.

De modo interessante, outros trabalhos³² observaram um efeito gradiente na relação entre DP e AVE, verificando que uma maior intensidade da DP está relacionada com uma maior força de associação com a incidência de AVE. A plausibilidade que sustenta esses achados está no fato de que quanto mais grave for a doença inflamatória de origem bucal, maior será o aumento dos níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios, favorecendo assim as alterações endoteliais e por consequência uma maior formação, maturação e desprendimento de ateromas^{17, 33}.

Joshi *et al.*²⁶ avaliaram a associação entre AVEI e DP, através de um estudo de coorte contendo 41.380 homens. Ao longo do período de acompanhamento, 349 homens desenvolveram AVEI. Tal dado foi associado positivamente com o número de dentes perdidos (HR= 1,57, IC95% =1,24- 1,98) e com a presença de DP (HR= 1,33, IC95% =1,03- 1,70). Entretanto, esse estudo apresentou uma limitação metodológica, uma vez que a DP foi mensurada através de questionários de autorrelato, os quais, apesar de sua validade e importância para estudos epidemiológicos de larga escala, são pouco sensíveis quanto à gravidade da DP, podendo eventualmente não contabilizar alguns casos confirmados de DP.

Em outro estudo transversal²⁴, avaliando a associação entre o número de dentes ausentes (como um critério sub-rogado do histórico de DP prévia) e a incidência de AVEI em uma amostra de mais de 10 mil indivíduos, foi verificado que pacientes com AVEI possuíam significativamente um menor número de dentes do que pacientes sem a doença (OR=1,4 IC95% 1,5- 2,0).

Nesta linha de pensamento, quanto menos dentes o indivíduo possuir, maiores os riscos de desencadear AVEI, uma vez que o número total de dentes perdidos se relaciona aos antecedentes patológicos inflamatórios bucais do paciente. Mesmo que a DP seja uma das principais causas da perda dentária, é preciso ressaltar que, sob o prisma populacional, a cárie e consequente PA também são importantes motivos de perda do elemento dentário quando não tratadas. Em um estudo epidemiológico que identificou as principais causas que levam a perda dentária em diferentes grupos sócio-econômicos da população brasileira, 1% foi ocasionado por trauma dentário, 2,5% por motivos protéticos, 15% por DP e 70% por cáries e suas consequências³⁴. Quando se confronta esses dados com resultados presentes na literatura mundial, pode se observar a mesma tendência, uma vez que a DP e a cárie não tratada têm se mostrado as

grandes responsáveis pela perda do elemento dentário³⁵⁻³⁷.

Slowik *et al.*²⁹ em um estudo de caso controle, em-tre paciente que sofreram AVEI e apresentavam pouca ou nenhuma DP (controles) e pacientes com DP avançada ou edentulismo (casos), avaliaram o déficit neurológico após a ocorrência de AVEI. Para isso os autores utilizaram na chegada do paciente a escala de NIH (NIHSS) e a escala de Rankin modificada (mRS) na alta do paciente. Em modelos de regressão linear a perda dentária e a DP acentuada se mostraram significativas tanto para um pior escore da NIHSS como para um pior escore de mRS ($p=0,001$ e $p=0,009$, respectivamente). Entretanto, quando os autores ajustaram o modelo para outras variáveis de confundimen-to, somente a gravidade do AVEI na admissão do paciente se mostrou significativa para um pior escore de mRS na alta. Os autores sugerem o desenvolvimento de novos es-tudos com um tamanho amostral mais adequado. No estu-do em questão foram avaliados 169 indivíduos, sendo 54 controles e 115 casos.

Grau *et al.*⁴ avaliaram através de um estudo de caso-controle, além da associação entre DP e AVEI, se existe alguma relação com a origem do AVEI de acordo com a classificação de TOAST³⁸. Para este estudo foram examinados 303 pacientes diagnosticados com AVEI ou acidente isquêmico transitório (AIT), 300 indivíduos saudáveis como controles populacionais e 168 pacientes com doença neurológicas, sem doenças vasculares ou inflamatórias, como controles hospitalares. Todos os pacientes foram submetidos a um exame clínico periodontal e radiográfico completo. Após ajuste para as variáveis de confundimento, os resultados estatísticos mostraram que indivíduos com DP grave (perda de inserção clínica >6 mm) tiveram um risco (OR) de isquemia cerebral 4,3 vezes maior (95% IC: 1,85 a 10,2) do que os indivíduos com DP (≤ 6 mm) ou sem DP (≤ 3 mm). Além disso, a DP aumentou o risco de AVEI causada por aterosclerose de grandes vasos e de etiologia indeterminada, de acordo com a classificação de TOAST³⁸. Os autores sugerem que a DP pode ser considerada um fator de risco independente para a ocorrência de AVEI, entretanto novos estudos se fazem necessários para a confirmação dessa associação em outros grupos populacionais.

Em uma recente meta-análise sobre o assunto³⁹, foram identificados e incluídos oito estudos que avaliaram a associação entre DP e AVEI, sendo cinco de caso-contro-le e três de coorte. Os resultados obtidos na meta-análise mostraram uma associação significativa entre DP e AVEI, tanto nos estudos de coorte como nos de caso-controle

(RR= 2,52 IC95% =1,77- 3,58 e RR= 3,04 IC95% =1,10 – 8,43 respectivamente). Entretanto, os autores ressaltam a necessidade de novos trabalhos prospectivos bem delineados, bem como estudos que avaliem essa associação com os subtipos de AVEI, a fim de fornecer evidências mais solidas para essa relação entre ambas às doenças.

Toda a plausibilidade biológica que se aplica à as-sociação entre DP e desfechos ateroscleróticos e cardio-vasculares, em especial a elevação dos níveis séricos de marcadores inflamatórios e a ocorrência de bacteremias transitórias, pode também ser aplicada à PA.

Grau *et al.*²¹ em um estudo de caso- controle avaliando a associação entre inflamações crônicas odontológicas bem como infecções crônicas de garganta, nariz e ouvido e a ocorrência de AVEI, encontraram diferença significativa tanto para bronquite crônica e recorrente ($p=0,044$ e $p=0,020$ respectivamente), quanto para DP ($p=0,047$) e PA ($p=0,027$), sendo essa diferença ainda mais forte quando se somou os parâmetros infecciosos bucais ($p=0,023$). Nos modelos de regressão com ajustes para diabetes *mellitus*, histórico de DCV, baixo nível social e tabagismo, a má condição de saúde bucal (somatória entre DP, PA, cárie e dentes ausentes) apresentou-se com uma associação para a ocorrência de AVEI ($p=0,018$) com um OR 2,60 (IC95% =1,18 -5,7) em relação aos controles. Além disso, nas análises univariadas essa associação se mostrou significativa para a ocorrência de AVEI decorren-te de ateromas provenientes de grandes vasos, de acordo com a classificação de TOAST.

Até o presente momento, este é o único estudo que avaliou a associação entre saúde bucal e AVEI considerando a PA como uma variável de confundimento odontológica, além de mostrar que a análise da associação de vários parâmetros bucais pode fortalecer essa associação.

Em um estudo de coorte retrospectivo⁴⁰ incluindo 278 participantes dentados avaliou-se a associação entre o risco à longo prazo de desenvolver DCV e número de dentes, DP, PA, tratamento endodôntico e carga endodôntica total (somatório do número de dentes com PA e/ou tratamento endodôntico). Dentre os indivíduos, 62 desenvolveram DCV, incluindo angina (16; 5,8%), infarto do miocárdio (17; 6,1%) e óbito por DCV (36; 39,6%); sendo 10 pacientes (27,8%) por acidente vascular encefálico. Em modelos multivariados, condições como idade, hipertensão e a carga endodôntica total ≥ 3 (RR=1,7, IC95% =1,04-3,02) foram significativas e independentemente associadas com a ocorrência de DCV. O número de dentes perdidos

(RR=1,8, IC95% = 1,1-2,9), e a carga inflamatória oral (PA mais DP) (RR =2,7, IC95% = 1,4-5,3) também aumentaram o risco para a ocorrência de DCV. Entretanto, a associação entre carga inflamatória oral e DCV se tornou não significativa após os ajustes de demais fatores de confundimento (RR =1,97, IC95% = 0,83- 4,70). De modo interessante, os resultados deste estudo sugerem que o histórico de infecções endodônticas (PA) é um fator mais fortemente associado à incidência de DCV do que a DP. Os autores sugerem a elaboração de novos estudos prospectivos que avaliem se o tratamento endodôntico pode vir a reduzir o risco para o desenvolvimento de DCV.

Outros estudos, avaliando a presença de aterosclerose^{41, 42}, concluíram que pacientes com um grau elevado de estenose vascular (por formação de ateromas) apresentavam piores condições de saúde bucal, incluindo a presença de PA em relação ao grupo controle.

Atualmente, o que alguns estudos têm demonstrado é uma associação independente entre a PA e doenças sistêmicas⁴³. Esse é um evento biologicamente esperado, uma vez que as vias biológicas da ligação entre DP e distúrbios sistêmicos são as mesmas que relacionam PA e saúde geral⁴⁴. Além do que a DP e as infecções de origem endodôntica apresentem-se com manifestações muito semelhantes tais como: ambas são infecções crônicas da cavidade oral; apresentam uma prevalência de bactérias anaeróbias gram-negativas¹⁵; e são capazes de elevar a concentração de mediadores inflamatórios sistêmicos⁴⁵,

46. Consequentemente, com base nessas semelhanças, pode-se sugerir que PA está associada às mesmas disfunções sistêmicas que estão relacionadas à DP.

Diversos trabalhos têm demonstrando associação significativa entre PA e DCV^{40, 47}. Entretanto, não há um consenso na literatura. Frisk *et al.*⁴⁸ em um estudo transversal, não confirmaram essa associação, provavelmente por incluir na amostra apenas mulheres com grande variação de idade. Esta inclusão indica um importante viés epidemiológico, visto que esse grupo apresenta menores riscos para o desenvolvimento de DCV quando comparado aos homens.

Em um estudo prospectivo, realizado por Cotti *et al*¹¹ concluiu-se que a presença da PA, através de alterações inflamatórias sistêmicas, pode causar danos endoteliais, tanto em homens quanto em mulheres. Tais achados vem ao encontro dos resultados apresentados por Gomes *et al.*,⁴⁶ que, através de uma meta-análise, sugerem que a PA está independentemente associada com o aumento sis-

têmico dos marcadores inflamatórios (PCR, IL-1, IL-2, IL-6 e ADMA) e imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) o que potencialmente pode elevar o risco vascular global dos indivíduos com a doença.

Ainda que as evidências científicas não sejam totalmente conclusivas em relação a PA e a DP serem fatores de risco independentes para a ocorrência de desfechos sistêmicos de origem aterosclerótica, o contrário também não foi comprovado. Portanto, não há indícios científicos suficientes para descartar a hipótese de que as infecções endodônticas e periodontais sejam um fenômeno isolado do resto do corpo.

Além disso, há clara necessidade da condução de estudos de intervenção, capazes de avaliar o efeito do tratamento odontológico no desenvolvimento de patologias de origem aterosclerótica, podendo assim investigar uma possível relação de causa e efeito entre ambas as doenças. Caso essa relação seja confirmada, os protocolos de prevenção e tratamento das doenças de origem aterosclerótica, incluindo o AVEI, deverão incorporar práticas de avaliação e tratamento odontológico. Assim, será possível reforçar a necessidade de implantação de estratégias de saúde pública voltadas à redução dos fatores de risco para as principais doenças bucais que levam a perdas dentárias (cárie, doença periodontal e periodontite apical) e, mais importante, estará indicado um reforço à prevenção dos fatores de risco em comum que envolvem tanto a saúde bucal como as DCV.

CONCLUSÃO

A evidência disponível sugere que as principais doenças inflamatórias crônicas bucais (DP e PA) estão associadas de modo independente com DCV de origem aterosclerótica. A relação entre DP e AVEI parece consistente, porém há carência de estudos analisando a associação entre AVEI e outros parâmetros de saúde bucal, especialmente cárie e PA. Até o momento, uma relação de causalidade entre DP, PA e AVEI não pode ser confirmada ou rejeitada, em face à ausência de estudos de intervenção. Futuros estudos deverão contribuir para o esclarecimento dos mecanismos biológicos que embasam a associação entre as doenças crônicas bucais e o AVEI.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Billings F. Focal infection: its broader application in the etiology of general disease. *Journal of the American Medical Association*. 1914;63(11):899-903.
2. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *The Lancet*. 1891;138(3546):340-2.
3. Hoppe CB, Oliveira JA, Grecca FS, Haas AN, Gomes MS. Association between chronic oral inflammatory burden and physical fitness in males: a cross-sectional observational study. *Int Endod J*. 2016;50(8):740-749.
4. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(2):496-501.
5. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gas-trointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol*. 2005;34(2):467-74.
6. Accarini R, de Godoy MF. Periodontal disease as a potential risk factor for acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):592-6.
7. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36(7):541-9.
8. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1123-37.
9. Marin C, Segura-Egea JJ, Martinez-Sahuquillo A, Bullon P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol*. 2005;32(3):299-304.
10. Padilha DMP, Hilgert JB, Hugo FN, Bós Â JG, Ferrucci L. Number of Teeth and Mortality Risk in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):739-44.
11. Cotti E, Zedda A, Deidda M, Piras A, Flore G, Ideo F, et al. Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanisms in men and women. *J Endod*. 2015;41(5):594-600.
12. Holtfreter B, Empen K, Glaser S, Lorbeer R, Volzke H, Ewert R, et al. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(12):e84603.
13. Lockhart PB, Bolger AF, Papananou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levi-son ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
14. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
15. Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic topics*. 2014;30(1):3-22.
16. Cotti E, Dessì C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol*. 2011;148(1):4-10.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
18. Marrone LCP, Diogo LP, de Oliveira FM, Trentin S, Scalco RS, de Almeida AG, et al. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2013;22(1):32-5.
19. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
20. Syrjanen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med*. 1989;225(3):179-84.
21. Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman A-J, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*. 1997;28(9):1724-9.
22. Dorfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, Jorss D, et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol*. 2004;31(5):396-401.
23. Pradeep AR, Hadge P, Arjun Raju P, Shetty SR, Shareef K, Guruprasad CN. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodontal Res*. 2010;45(2):223-8.
24. Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res*. 2003;82(12):998-1001.
25. 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.
26. Joshupura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):47-52.
27. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol*. 2009;66(4):505-12.
28. Lafon A, Tala S, Ahoissi V, Perrin D, Giroud M, Béjot Y. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand*. 2014;72(8):687-93.
29. Slowik J, Wnuk MA, Grzech K, Golenia A, Turaj W, Ferens A, et al. Periodontitis affects neurological deficit in acute stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2010;297(1):82-4.
30. Kim HD, Sim SJ, Moon JY, Hong YC, Han DH. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol*. 2010;81(5):658-65.
31. American Heart Association [Internet]: AHA c1924- 2018 [update 2017 Apr 26; cited 2017 Set 2017] AHA Ischemic Stroke (Clots); [about 1p]. Available from: <http://www.strokeassociation.org>
32. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg*. 2012;55(4):1178-84.
33. Mercanoglu F, Oflaz H, Öz O, Gökbuğay AY, Gencellac H, Sezer M, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *Journal of periodontology*. 2004;75(12):1694-700.
34. Caldas AF, Marcenes W, Sheiham A. Reasons for tooth extraction in a Brazilian population. *International dental journal*. 2000;50(5):267-73.
35. Stephens RG, Kogon SL, Jarvis AM. A study of the reasons for tooth extraction in a Canadian population sample. *Journal (Canadian Dental Association)*. 1991;57(6):501-4.
36. Chauncey HH, Glass RL, Alman JE. Dental caries. *Caries research*. 1989;23(3):200-5.
37. Morita M, Kimura T, Kanegae M, Ishikawa A, Watanabe T. Reasons for extraction of permanent teeth in Japan. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1994;22(5PT1):303-6.
38. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
39. Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Takkouche B, Blanco J, et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2016;32(1):43-53.
40. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Sant'Ana Filho M, Padilha DM, Simonsick

- EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J*. 2016;49(4):334-42.
41. Janket SJ, Javaheri H, Ackerson LK, Ayilavarapu S, Meurman JH. Oral infections, metabolic inflammation, genetics, and cardiometabolic diseases. *Journal of dental research*. 2015;94(9_suppl):119S-27S.
 42. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of internal medicine*. 2002;252(4):283-94.
 43. Segura-Egea JJ, Martín-Gonzalez J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48(10):933-51.
 44. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(2):e356-61.
 45. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006;85(11):996-1000.
 46. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics*. 2013;39(10):1205-17.
 47. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(9):911-20.
 48. Frisk F, Hakeberg M, Ahlqwist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand*. 2003;61(5):257-62.