

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

JANAINA SALOMON GHIZONI

Avaliação e correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral por meio da identificação e quantificação da *Porphyromonas gingivalis* e *Agreggatibacter actinomycetemcomitans* por PCR convencional e PCR em tempo real

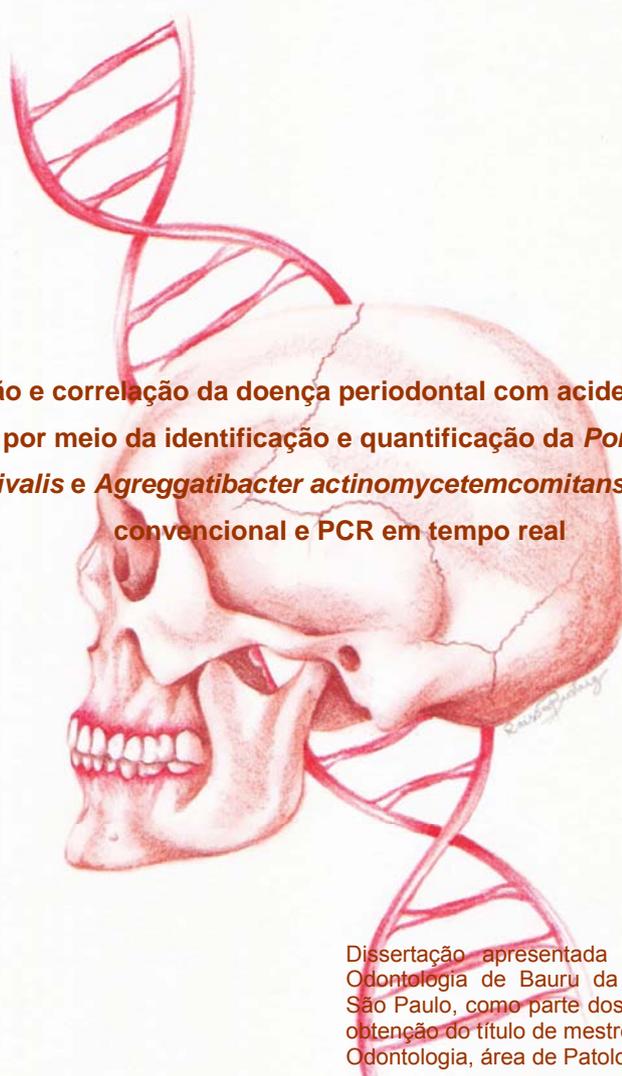
**BAURU
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JANAINA SALOMON GHIZONI



Avaliação e correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral por meio da identificação e quantificação da *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* por PCR convencional e PCR em tempo real

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Odontologia, área de Patologia Bucal.

Área de Concentração: Patologia Bucal
Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira

**BAURU
2007**

Ficha Técnica:

Janaina Salomon Ghizoni: concepção, execução e texto.

Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira: orientação e revisão final.

Profª Drª Adriana Campos Passanezi Sant'Ana: concepção, texto, orientação e revisão final.

Prof. Dr. Gustavo Pompermaier Garlet: orientação, concepção PCR em tempo real.

Dr. Marcos Flávio Ghizoni: concepção e auxílio hospitalar.

Prof. Dr. Carlos Ferreira do Santos: orientação, concepção PCR.

Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris: análise estatística.

Thiago Dionísio: auxílio laboratorial.

Jefferson Ricardo Pereira: auxílio na parte experimental e revisão final.

Profª Eloisa Maria Pagani Pereira: revisão ortográfica e vernacular.

Maristela Petenuci Ferrari: formatação

Marcus e Ana Amélia Thame: serviços de cópias e encadernação.

FAPESP: auxílio financeiro (06/02376-4)

Ghizoni, Janaína Salomon
G345a Avaliação e correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral por meio da identificação e quantificação da *Porphyromonas gingivalis* e *Agreggatibacter actinomycetemcomitans* por PCR convencional e PCR em tempo real / Janaína Salomon Ghizoni. -- Bauru, 2007.

142 p.: il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comissão de Ética Médica do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão/SC: Trabalho de pesquisa aprovado em 27 de março de 2006.

Nº do Protocolo: --.

DADOS CURRICULARES

Janaina Salomon Ghizoni

30 de junho de 1977	Nascimento em Tubarão-SC
Filiação	Marcos Flávio Ghizoni e Maria José Salomon Ghizoni
1999-2002	Graduação em Odontologia pela Universidade de Alfenas – UNIFENAS
2003-2005	Curso de Especialização em Periodontia, na Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo
2003-2004	Estágio na disciplina de Periodontia, área de Medicina Periodontal, na Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo
2003	Aperfeiçoamento em Implante Dentário, no IEO – Instituto de Ensino Odontológico
2003	Aperfeiçoamento em Olusão Clínica, na PROFIS – Sociedade de Promoção Social do Fissurado Lábio Palatal
2004	Aperfeiçoamento em Prótese sobre implante, no IEO – Instituto de Ensino Odontológico
2004-2005	Aperfeiçoamento em Cirurgia Avançada, no IEO – Instituto de Ensino Odontológico
2005-2007	Pós-Graduação em Nível de Mestrado em Odontologia, área de concentração patologia Bucal, na Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo
2004-2008	Membro do grupo de pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição - SC
2007-2009	Especialização em Implantodontia, no IEO – Instituto de Ensino Odontológico

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marcos e Maria José, pelo eterno incentivo a minha profissão, companheirismo compartilhado mesmo a distância e o incessante amor devotado.

Ao meu maravilhoso irmão, Marcos, que sempre me apoiou para que eu chegasse à vitória, amor de irmão misturado ao de pai e zelo de uma mãe, sempre a mim prestados.

Ao meu grande amor, companheiro e amigo de todas as horas, meu noivo Jefferson, a quem devo toda minha gratidão e admiração. Pelos momentos compartilhados que culminaram, hoje, no sonho que tanto desejei.

E, principalmente a Deus: sem seu refúgio e luz eu nada seria! Ao Senhor, meu Pai, minha eterna devoção e gratidão.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Aos grandes professores-doutores da Disciplina de Patologia Bucal: Alberto Consolaro, a quem devo meu aprendizado, toda a minha admiração; Vanessa Soares Lara, pelo carinho a mim dispensado e maravilhoso convívio, minha eterna admiração; Denise Tostes Oliveira, pela oportunidade de tê-la como exemplo de amor e devoção à pesquisa, minha imensa gratidão por todos conselhos e ensinamentos; Luís Antônio de Assis Taveira, meu grande orientador e a quem considero como exemplo de pessoa e terei sempre como paradigma, muito obrigada!

Aos funcionários da Disciplina de Patologia Bucal: Maria Cristina Carrara Felipe, Fátima Aparecida Silveira, Valdir João Afonso, Luís Fernando Bernardi, Marilsa, Rodrigo e Oziel, os quais sempre me receberam com sorriso estampados em seus rostos, o que me fez sentir como se estivesse em uma família, proporcionando um grande prazer de estar junto a eles.

Aos amigos da pós-graduação da Patologia Bucal: Maria Fernanda Consolaro, Camila Rodini, Bethânia, Tiago Pinheiro, Erick Pedreira, Leda Francischone, Renata Falchete, Renata Consolaro, Patrícia Freitas, Milton Santamaria, Gisele Dalben, Rosário Zedebski, Suzana Figliolia, Marta Miyazawa, Roberta Esberard, Michele Pereira, Karen Balassiano e Melaine Lawall, o meu muito obrigada, porque vocês fizeram parte do meu amadurecimento pessoal e profissional.

Meus companheiros do Mestrado de Patologia Bucal, Ana Carolina Cuzzol, Érika Sinara, Erika Pereira, Carlos Henrique Bettoni e Simone Faustino, pela amizade, e convívio, que deixarão saudade de um momento grandioso em minha vida. Obrigada!

Aos colegas de pós-graduação da Turma de Mestrado 2007, desejo-lhes toda sorte e obrigada pelo convívio.

Aos professores-doutores da Disciplina de Periodontia da FOB-USP, Waldyr Janson, Adriana Campos P. San't Ana, Maria Lúcia R. Rezende, Sebastião Luis A. Gregghi e, em especial, ao Dr. Euloir Passanezi, pelo privilégio de tê-lo como espelho e exemplo de profissionalismo.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários da disciplina de Periodontia Marcos A. de Godoy, e em especial *Edilaine L. Rodrigues Torrecilha* e *Ivânia K. da Costa Arruda*, pela solicitude e amizade de que tive o privilégio de desfrutar, pela receptividade e paciência com que me trataram, principalmente por seus gestos maternos os quais me deram muita força para prosseguir e conquistar meu caminho.

Aos meus grandes amigos, Prof. Dr. Accácio Lins do Valle e Tânia do Valle, a quem devo todo meu bem-estar e minha paz de espírito. Em suas palavras, encontrei a palavra de Deus. Muito obrigada!

À minha família de escolha que tanto amo e da qual considero-me parte, Maurício, Elaine e Marcelle, muito obrigada por vocês serem meu alicerce. Foram nos finais de semana, entre uma risada e outra que pude prosseguir meu caminho através do amor de vocês.

À minha cunhada Raissa, pelos maravilhosos desenhos, pela amizade de tantos anos e pelo amor para com meu irmão.

Néveo e Nara, pelo convívio e pelo prazer de tê-los em minha família.

Em especial a Carla Damante, Gustavo Passanezi, Estevam Bonfante e Soraia Milleo, pelo convívio e pelo prazer em tê-los como meus amigos. A cada encontro, pelas gargalhadas e piadas, minha admiração por vocês foi crescendo e o prazer de tê-los sempre perto será inesquecível. Obrigada pelos conselhos e orientações.

Ao Prof. Dr Edgard Moraes e Luciana pela imensa ajuda disponibilizada e pelo adorável convívio. Ao Márcio Taga e Célia, obrigada de coração pela solicitude e receptividade.

À diretora do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Tubarão-SC, Irmã Enedina, pela confiança e oportunidade depositadas, indispensáveis para a realização e concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Expresso agradecimento especial à Equipe de Cirurgia Vasculardo Hospital Nossa Senhora da Conceição, Dr. Fernando Wagner e Dr. Reginaldo Broppé, cuja abnegada e extraordinária disponibilidade viabilizou o enriquecimento deste trabalho e o sonho de futuras pesquisas.

À equipe do setor 12 e da UTI, principalmente às enfermeiras Débora e Frontina pelo maravilhoso convívio e pela imensa ajuda, minha admiração e meu muito obrigada. Ao enfermeiro do centro cirúrgico, Rodrigo, pelo carisma, simpatia e solicitude.

Aos meus pacientes, imprescindíveis na concepção deste trabalho. Agradeço e deixo-lhes meu carinho a todos a quem pude ter o prazer de conhecer. Que Deus os abençoe.

À Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, através do Diretor Prof. Dr. Luiz Fernando Pegoraro e à Comissão de Pós-Graduação, na pessoa da atual Presidente, Prof^a Dr^a Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado.

Ao Governo do Estado de São Paulo que através da Faculdade de Odontologia de Bauru, fez com que fosse possível realizar meu grande sonho de tornar-me Mestre.

À CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro, indispensável para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos **meus pais e irmão** pelos abraços dados e pelas palavras sábias que me fizeram uma vitoriosa, devo todo meu respeito e amor. “A glória é tanto mais tardia quanto mais duradoura há de ser, porque todo fruto delicioso amadurece lentamente”. Muito obrigada pai, mãe e Kito pela oportunidade que me deram ao longo desses anos e por estarem sempre ao meu lado me dando luz e sendo meu porto seguro.

Ao **meu noivo Jefferson**, obrigada pelos grandes momentos. Estes, quero viver para todo sempre.

“Eu tenho tanto pra lhe falar
Mas com palavras não sei dizer
Como é grande o meu amor por você
E não há nada pra comparar
Para poder lhe explicar
Como é grande o meu amor por você
Nem mesmo o céu nem as estrelas
Nem mesmo o mar e o infinito
Não é maior que o meu amor
Nem mais bonito
Me desespero em procurar
Alguma forma de lhe falar
Como é grande o meu amor por você
Nunca se esqueça nenhum segundo
Que eu tenho o amor maior do mundo
Como é grande o meu amor por você”

À Deus

“Eu sempre louvarei ao Deus Eterno...”
Eu pedi a ajuda do Eterno, ele me respondeu.
Ele me livrou de todo medo...
Procure saber, por você mesmo, como o Eterno é bom!
FELIZ AQUELE QUE ENCONTRA SEGURANÇA EM DEUS” *Salmo 34*
Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira**, pela orientação prestada no decorrer de todo o trabalho. Professor a quem dispenso grande admiração pela sua humildade, amizade e um carinho paterno sempre oferecido. Sinto-me imensamente honrada de poder chamá-lo de meu amigo. Muito, obrigada professor!

À minha co-orientadora, **Professora Dr^a Adriana Campos Passanezi Sant'Ana**, não só por todos os ensinamentos, paciência e dedicação demonstrados durante a elaboração deste trabalho, mas especialmente pela confiança depositada e pelo privilégio de tê-la como espelho e exemplo, principalmente por me ajudar a descobrir minha vocação.

Aos co-orientadores, **Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos e Prof. Dr. Gustavo Pompermaier Garlet**, exemplos de dedicação à pesquisa, obrigada por terem-me dado o privilégio de seus convívios. A vocês, toda admiração e respeito.

Ao colaborador, Thiago José Dionísio, por todo esforço e dedicação. Muito obrigada!

*“As aparências para a mente são de quatro tipos.
As coisas ou são o que parecem ser;
Ou não são, e nem parecem ser;
Ou são, e não parecem ser;
Ou não são, mesmo assim parecem ser.
Identificar corretamente todos estes casos
É tarefa do homem sábio.”*

Epictetus - Século II D.C.

RESUMO

RESUMO

Dentro do contexto do novo paradigma da doença periodontal, alguns estudos têm sugerido que a doença periodontal poderia influenciar o desenvolvimento de doenças sistêmicas, incluindo os acidentes vasculares cerebrais. O objetivo deste estudo foi avaliar as condições periodontais de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC), comparativamente à amostra populacional sem AVC, bem como identificar e quantificar o nível de bactérias periodontopatogênicas presentes nas áreas de bolsa periodontal com a finalidade de investigar a correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral. Para tanto, foram selecionados 80 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 30-80 anos. O grupo experimental foi constituído por 20 pacientes internados em ambiente hospitalar devido à ocorrência de AVC. O grupo controle foi constituído de 60 pacientes provenientes da amostra populacional da cidade de Bauru que não apresentavam sinais e sintomas clínicos ou história familiar de AVC. Um questionário de saúde investigando as possíveis causas do AVC e outras condições sistêmicas foi aplicado a todos os pacientes. Os dois grupos foram avaliados periodontalmente quanto às medidas de profundidade de sondagem, nível de inserção, sangramento à sondagem e índice de placa. Para identificar e quantificar as bactérias periodontopatogênicas, *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, em ambos os grupos, foi coletada amostra de placa dentomicrobiana subgingival dos dois sítios com maior profundidade de sondagem de todos os pacientes, por meio da introdução de tira de papel esterilizada (PerioPaper) no sulco gengival. A análise qualitativa e quantitativa dessas bactérias foi realizada por meio de PCR convencional e em tempo real. Os dados obtidos foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) complementado pelo método de Tukey, teste de correlação de Spearman, teste “t” de Student, Mann-Whitney, Qui-Quadrado e “Odds Ratio” para avaliar a correlação entre os diferentes parâmetros clínicos periodontais com o AVC e os resultados obtidos pelo PCR convencional e PCR em tempo-real, com nível de confiança de 95%. Os resultados obtidos mostraram maior prevalência da doença periodontal no grupo teste (95%) do que no controle (28,3%). O nível de inserção à sondagem,

RESUMO

Índice de placa e índice gengival estavam significativamente aumentados nos pacientes com AVC ($p < 0,001$). Entretanto, as medidas de profundidade de sondagem não mostraram diferenças significantes entre os grupos ($p = 0,051$), embora estivessem aumentadas para o grupo teste. A presença e quantidade da *P.gingivalis* foi estatisticamente maior no grupo teste do que no controle ($p < 0,05$). Não foi encontrado *A.actinomycescomitans* em nenhum dos grupos estudados. Do total de pacientes com AVC, 65% desenvolveram AVC-I e 35% AVC-H. Pacientes com AVC-H abrigavam maiores níveis de *P.gingivalis* do que pacientes com AVC-I. Entretanto, nesse grupo, houve correlação positiva entre bolsas mais profundas e contagem de bactérias ($p < 0,05$), o que não foi observado para AVC-H. A análise de risco por "odds ratio" identificou que pacientes com doença periodontal apresentam risco elevado de desenvolvimento de AVC (OR=48,06, IC=95%). Esses achados indicam que a doença periodontal é mais prevalente e severa em pacientes com AVC-I ou AVC-H, com grande quantidade de bactérias, especialmente *P.gingivalis*, presente em bolsas periodontais mais profundas, sugerindo que a doença periodontal poderia atuar como fator de risco ao desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais.

Palavras-chave: acidente cerebrovascular, periodontia, porphyromonas gingivalis, reação em cadeia da polimerase e infecções por aggregatibacter.

ABSTRACT

ABSTRACT

Evaluation of periodontal disease correlation with vascular cerebral accident (VCA) by the identification and quantification of A.a. and P.g. by conventional PCR and Real Time PCR

Inside of the context of the new paradigm of the periodontal disease, some studies have suggested that the periodontal disease could influence the development of systemics diseases, including vascular cerebral accident. The aim of this study was to evaluate the periodontal conditions of patients with vascular cerebral accidents (VCAs), comparatively to the population sample without VCA, as well as identifying and quantifying the level of periodontopathic bacteria presents in the areas of periodontal pocket in order to investigate the correlation of the periodontal disease with vascular cerebral accident. For this study, it had been selected 80 patients of both genders, with age between 30-80 years. The experimental group consisted of 20 hospitalized patients presenting VCA. The control group was consisted of 60 patients proceeding from the population sample of Bauru who did not present clinical signs and symptoms or family history of VCA. A health questionnaire investigating the possible causes of the VCA and others systemics conditions was applied to all patients. The both groups were periodontally evaluated according to probing depth measures; bleed on probing and plaque index. In other to identify and quantify the periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, in both groups, a sample of subgingival plaque was collected from the two deepest sites of all patients by the introduction of sterilized paper strip (PerioPaper). The qualitative and quantitative analysis of these bacteria was performed by conventional PCR and Real Time PCR. Data were analyzed by variance analysis test (ANOVA) complemented by the Tukey test, Pearson correlation test, Student "t" test, Mann-Whitney test, Qui-Square test and Odds Ratio to evaluate the different correlations between the different periodontal clinical parameters VCA, and the results obtained from the Real Time PCR, with a 95% confidence level. The analysis of the results showed significantly bigger

ABSTRACT

prevalence of the periodontal disease in the test group (95%) than the control group (28,3%). The level of insertion, plaque index and bleeding on probing were significantly increased in the patients with VCA ($p < 0,001$). However, the probing depth measures had not shown significant differences between the groups ($p = 0,051$), even so were increased for the test group. The presence and amount of the *P.gingivalis* were statistically bigger in the test group than the control group ($p < 0,05$). *A.actinomycetemcomitans* was not found in any of the studied groups. Considering all patients with VCA, 65% developed VCA-I and 35% VCA-H. Patients with VCA-H showed greater levels of *P.gingivalis* than patient with VCA-I. However, in this group, it had positive correlation between deeper pockets and number of bacteria ($p < 0,05$), what it was not observed for VCA-H. The analysis of risk for "odds ratio" identified that patient with periodontal disease present high risk of VCA development (OR=48,06, IC=95%). These findings show that the periodontal disease is more prevalent and severe in patients with VCA-I or VCA-H, with great amount of bacteria, especially *P. gingivalis*, present in deeper periodontal pockets, suggesting that the periodontal disease could play as risk factor on the development of vascular cerebral accident.

Keywords: vascular cerebral accident; periodontal disease; porphyromonas gingivalis; PCR; Aggregatibacter actinomycetemcomitans.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Complexos microbianos subgengivais (Adaptado SOCRANSKY et al., 1998).....	35
FIGURA 2 - Ações da proteína C ativada diante de sistema inflamatório, pró-coagulação e fibrinolítico. (Adaptado PROTÁZIO et al., 2005).....	51
FIGURA 3 - Ação dos fatores dos níveis de homeostasia sistêmica e da parede vascular. Fatores de risco tradicionais e fatores locais interligados , influenciando em efeitos trombóticos e ocorrência dos fatores múltiplos podem aumentar o risco do acidente vascular cerebral. (Adaptado de LINDSBERG; GRAU, 2003).....	53
FIGURA 4 - Hospital Nossa Senhora da Conceição - UTI	71
FIGURA 5 - Análise periodontal e coleta do fluido subgengival. (A) . Índice dicotômico de placa; (B) . Profundidade de sondagem; (C) . Índice gengival; (D) . Coleta do fluido subgengival com auxílio do PerioPaper	75
FIGURA 6 - Armazenamento das amostras de fluido subgengival. (A) . Tubo de microcentrifuga; (B) . Pipetar 1µl de água destilada; (C) Armazenamento a -20°C.....	77
FIGURA 7 - Condições básicas da reação de PCR	81
FIGURA 8 - Resultados do PCR convencional para detecção da <i>P.gingivalis</i> do grupo teste	97

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Condições periodontais dos grupos teste e controle.....	91
GRÁFICO 2 - Índices gengivais e de placas dentomicrobianas dos pacientes do grupo teste e controle.....	91
GRÁFICO 3 - Perda dentária nos pacientes dos grupos teste e controle.....	93
GRÁFICO 4 - Pacientes fumantes e não fumantes do grupo teste e controle.....	97
GRÁFICO 5 - Quantificação dos níveis de Porphyromonas gingivalis detectados em amostra de placa subgengival por meio de PCR em tempo real nos grupos teste e controle	99
GRÁFICO 6 - Correlação entre os níveis de DNA bacteriano (<i>P.g.</i>) detectados em amostra de placa subgengival de pacientes com AVC-I e as medidas de profundidade de sondagem.....	101
GRÁFICO 7 - Correlação entre os níveis de DNA bacteriano (<i>P.g.</i>) detectados em amostra de placa subgengival de pacientes com AVC-H e as medidas de profundidade de sondagem.....	102

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Processo de ciclagem térmica para <i>A. actinomycetemcomitans</i> e <i>P.gingivalis</i>	83
TABELA 2 - Condições periodontais clínicas dos pacientes dos grupos teste (AVC) e controle (teste t, significativo se $p < 0,05$)	89
TABELA 3 - Fatores de predisposição para o AVC, grupo teste e grupo controle – fumante e não fumante (teste t).....	95
TABELA 4 - Fatores de predisposição para o AVC, grupo teste e grupo controle – Pressão arterial.....	95
TABELA 5 - Fatores de predisposição para o AVC: correlação entre idade e nível de inserção para os grupos teste e controle	95
TABELA 6 - Condições periodontais e níveis de <i>Porphyromonas gingivalis</i> detectados por meio de PCR em tempo real em pacientes com AVC-I e AVC-H.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

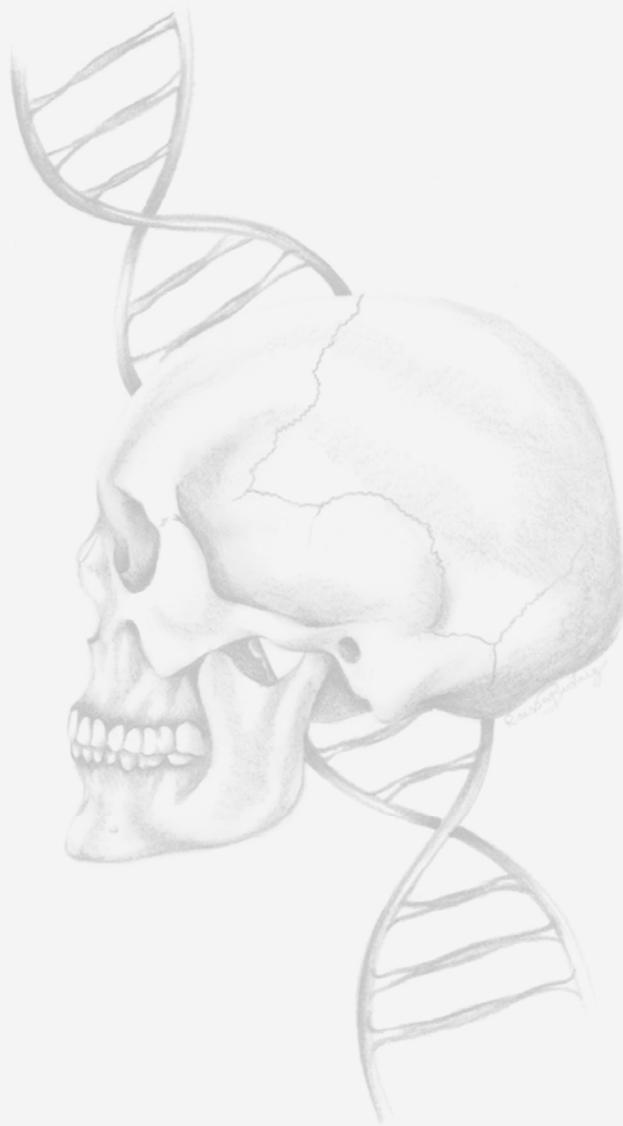
<i>A.actinomycescomitans</i>	<i>Aggregatibacter</i> <i>actinomycescomitans</i>
<i>A.a.</i>	<i>Aggregatibacter</i> <i>actinomycescomitans</i>
AVC	acidente vascular cerebral
AVC-I	acidente vascular cerebral isquêmico
AVC-H	acidente vascular cerebral hemorrágico
CPITN	índice da necessidade de tratamento periodontal da comunidade
DCC	doença cardíaca coronariana
EI	endocardite infecciosa
FM	fumante
g	gramas
g/mL	grama por mililitro
Hcl	ácido clorídrico
HDL	lipoproteínas de alta densidade
HCMV	citomegalovírus humano
ID	idade
IG	índice gengival
IP	índice de placa
IDF	Infecções dentárias focais
IL-1 β	interleucina-1beta: prostaglandina
Kcl	cloreto de potássio
LPS	lipopolissacarídeo
LDL	lipoproteínas de baixa densidade
Mg ₂ Cl	cloreto de magnésio
MPM	metaloproteinases de matriz
mL	mililitro
mg	miligramas
mM	milimol

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

NIS	nível de inserção à sondagem
OR	“Odds ratio” (razão logística)
°C	grau Celsius
pmol	picomol
PA	pressão arterial
PIDENT	perda dentária
<i>P.g.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PS	profundidade de sondagem
PGE ₂	prostaglandina E ₂
<i>P.gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivails</i>
PCR	reação em cadeia da polimerase
pb	pares de base (peso molecular)
r	coeficiente de correlação
RR	riscos relativos
s	segundos
TNF α	fator de necrose tumoral- α
TIA	ataque isquêmico transitório
U	unidades
UTI	unidade de terapia intensiva
V	volts
μ L	microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	DOENÇA PERIODONTAL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MECANISMOS PATOGÊNICOS	29
2.2	MICROBIOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL: EVIDÊNCIAS DA PARTICIPAÇÃO DAS PERIODONTOPATÓGENOS <i>AGGREGATIBACTER actinomycetemcomitans</i> (A.a.) E <i>PORPHYROMONAS gingivalis</i> (P.g.).....	31
2.3	COLETA DE AMOSTRA SUBGENGIVAL.....	39
2.4	ANÁLISE DAS AMOSTRAS DE PLACA SUBGENGIVAL POR MEIO DE REAÇÃO DE POLIMERASE EM CADEIA (PCR)	42
2.5	PATOGÊNESE DA INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS	43
2.6	CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	55
2.7	CONTROLE DE PLACA DENTOMICROBIANA PROFISSIONAL E PESSOAL: ASPECTOS RELEVANTES RELATIVOS À PREVENÇÃO	62
3	PROPOSIÇÃO	65
4	MATERIAL E MÉTODOS	69
4.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES	71
4.2	ANAMNESE E EXAME CLÍNICO.....	73
4.3	COLETA DAS AMOSTRAS DE PLACA SUBGENGIVAL	74
4.4	PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE <i>A. actinomycetemcomitans</i> e <i>P. gingivalis</i>	77
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	84
5	RESULTADOS	87
6	DISCUSSÃO	103
7	CONCLUSÕES	115
	REFERÊNCIAS	119
	APÊNDICE	129
	ANEXOS	139



1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A associação entre doença periodontal e doenças sistêmicas tem sido proposta há muitos anos, mas ultimamente, baseados em conceitos relevantes ao novo paradigma da doença periodontal, esta inter-relação vem sendo amplamente discutida (HENDLER; QUINN, 1978; JANKET et al., 2003; WAKAI et al., 1999).

Tem-se proposto que diversas doenças sistêmicas podem estar associadas à doença periodontal, visto que esta pode representar um foco de disseminação de bactérias altamente virulentas para outros locais do organismo, mesmo aqueles distantes da cavidade bucal, por via hematogênica, influenciando o desenvolvimento de, por exemplo, diabetes mellitus, nascimento de bebês prematuros e de baixo peso, doenças cardiovasculares, pulmonares e cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico (ANDREWS, FARNHAM, 1990; CURY et al., 2003; UMEDA et al., 1998; WAKAI et al., 1999).

Diante dessas novas evidências, o termo “Medicina Periodontal” foi proposto no Workshop Mundial de Periodontia por OFFENBACHER, 1996, devido à relação existente entre as condições periodontais e sistêmicas, contribuindo para a mortalidade e morbidez dessas condições. Os microorganismos encontrados normalmente na cavidade bucal são responsáveis por uma grande proporção de agentes causadores da bacteremia, podendo ocasionar septicemia que, por sua vez, pode resultar na formação de abscessos cerebrais. Sendo assim, a periodontite poderia ser considerada como um fator de risco para as alterações cardíacas e cerebrovasculares.

Dentre os mecanismos que ligam a doença periodontal a alterações cardíacas, destaca-se o papel da bacteremia associada aos lipossacarídeos produzidos pelas bactérias, os quais induzem a migração de células inflamatórias nos vasos sanguíneos maiores, agregando plaquetas devido a colágeno degradado, trombina e dois microorganismos encontrados na cavidade bucal, o *Streptococcus sanguis* e a *Porphyromonas gingivalis*, gerando a formação de trombos. Essa etiologia também pode estar associada à proteína C reativa, cujos níveis encontram-

se elevados em processos inflamatórios crônicos, como no caso da doença periodontal. A presença de trombos aumenta o risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas e cerebrais (LIBBY, 2002). Os fatores de risco já identificados para a formação do ateroma incluem infecções do trato respiratório, ouvido, garganta e idade do paciente. Além destes, outros estudos, 1998 sugeriram que o pobre padrão de higiene bucal está independentemente associado com acidente vascular isquêmico (GRAU et al., 1997 e LOESCHE et al).

A periodontite tem sido relatada como agente causal da formação de ateroma e eventos tromboembólicos, pois há evidência de que a bacteremia dental possa induzir agregação plaquetária in vitro (GRAU et al., 1997; OFFENBECKER, 2001).

Outra explicação para a associação entre pobre higiene bucal e AVC é que a periodontite e a aterosclerose refletem um traço de resposta inflamatória, presumivelmente determinada geneticamente. Alguns indivíduos podem responder a um determinado desafio bacteriano liberando altos níveis anormais de mediadores pré-inflamatórios tais como PGE₂ e IL-1 β (MORRISON et al., 1999). A produção excessiva dessas substâncias tem sido associada a efeitos deletérios sobre o periodonto, levando à degradação do tecido conjuntivo e destruição óssea; e sobre o sistema cardiovascular, aumentando a proliferação de músculo liso e promovendo tanto agregação plaquetária quanto deposição de colesterol no interior da íntima (DESVARIEUX et al., 2005).

Outro microorganismo importante na etiologia das doenças periodontais é o *Agreggatibacter(Actinobacillus) actinomycetencomitans* (NØRSKOV-LAURITSEN; KILIAN, 2006), que apresenta fatores de virulência, levando ao óbito 30% dos casos de endocardite bacteriana. Os AVCs isquêmicos têm sido associados a quadros febris ocasionados por infecção do trato respiratório, com possibilidade de ter sido originada por infecção odontogênica, sendo este fator predisponente para a alteração cerebral, pois se associa com a endocardite bacteriana. Atualmente, considera-se que a presença da doença periodontal aumenta o risco de desenvolvimento do AVC, sendo encontrados valores estatísticos significantes que justificam esse acometimento na literatura (ANDREWS; FARNHAM, 1990; BREWER

et al., 1975; GRAU et al., 1997; INGRAM et al., 1978; JANKET et al., 2003; LOESCH et al., 1998; SLOTS; KAMMA,2001; SYRJANEN et al., 1989).

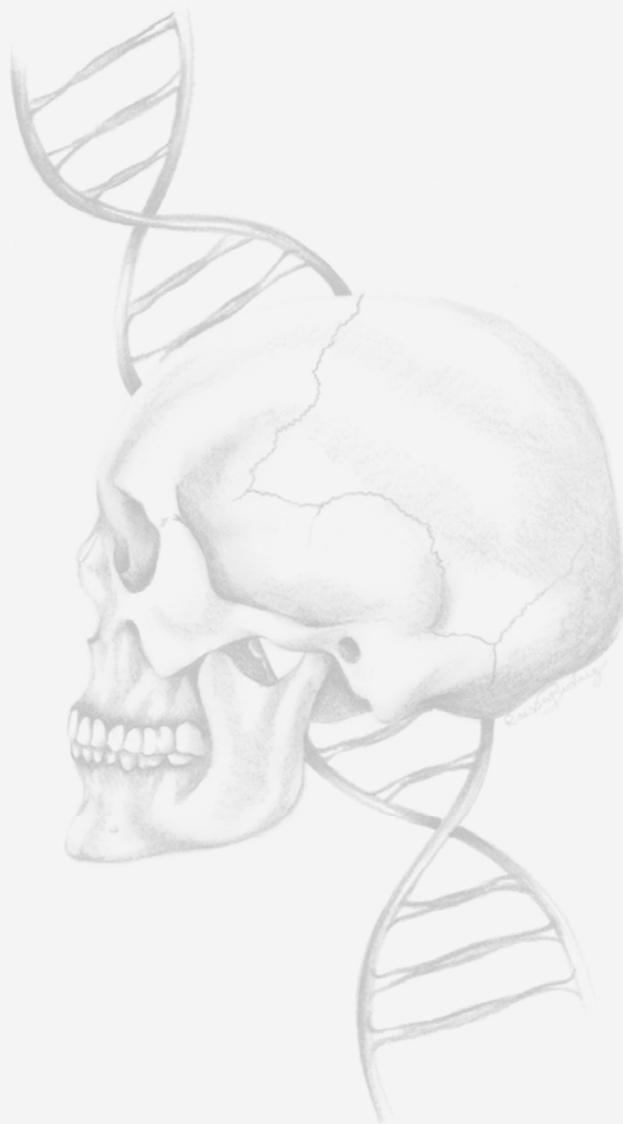
KOZAROV et al., em 2005, objetivando verificar se a presença de patógenos bucais contribuiu para o desenvolvimento de ateromas, concluíram que o DNA de agentes infecciosos orais, tais como *P.gingivalis* e *A.actinomyctencomitans*, identificados por meio de PCR, são comumente encontradas em ateromas, contribuindo para o desenvolvimento da lesão inflamatória vascular. A definição da relação causa-efeito entre doença periodontal e AVC é difícil devido à multiplicidade de fatores de risco ao desenvolvimento do AVC. No entanto, algumas evidências têm sugerido, como demonstrado anteriormente, que a doença periodontal poderia contribuir para a formação de placas de ateroma, as quais contribuiriam para o desenvolvimento de lesões cardíacas e cerebrais.

Consideram-se fatores “clássicos” de risco para doença coronariana e o acidente vascular cerebral (AVC) a hipertensão e o fumo. Além desses, incluem-se ainda processos inflamatórios crônicos e infecciosos como precursores de risco. A cavidade bucal é o principal sítio de infecção e inflamação crônica, representada principalmente pela doença periodontal. Higiene bucal deficiente, doença coronariana e AVC são os principais problemas de saúde no mundo e suas associações são potencialmente importantes. Embora não sendo a única causa, a pobre saúde bucal poderia ser um marcador de outros fatores de risco, assim como indivíduos que ingerem uma dieta rica em açúcar associada com saúde bucal deficiente desde o início da vida tenderiam a apresentar, posteriormente, a formação de ateroma. Por exemplo, a relação entre saúde bucal, doença coronariana e AVC não podem ser confundidas por educação, níveis séricos de vitaminas ou consumo de álcool. Duas questões podem ser feitas a esse respeito: 1) Os escores de saúde bucal poderiam ser usados (além dos fatores clássicos de risco) para prever o risco de um indivíduo desenvolver doença coronariana e AVC?; e 2) o tratamento para a higiene bucal pobre reduz esse risco? (PUSSINEN et al., 2004, LINDSBERG; GRAU, 2003, LOWE, 2004)

Estudos longitudinais prospectivos são menos suscetíveis aos vieses do que os estudos caso-controle e transversais. Nos últimos dez anos, nove estudos desse tipo sobre esse tema foram publicados. Uma meta-análise recente mostrou

um modesto, mas estatisticamente significativo aumento no risco de doença cardiovascular associada a parâmetros de saúde bucal. Tem sido notado que muitos desses estudos são análises secundárias de estudos que não foram projetados para testar tal associação e que usaram questionários para definir doença dentária, levando a erros de classificação e diluição das estimativas de associação (SÖDER et al., 2005). Por outro lado, nenhum estudo prospectivo realizou análise multivariada incluindo as mensurações de doença bucal e de inflamação e homeostasia ativadas na verificação do risco de doença coronariana e derrame. Essa é uma limitação também encontrada na verificação de associações entre marcadores da inflamação e hemostasia com risco de doença cardiovascular (HARASZTHY et al., 2000).

Pela falta de evidência científica da relação entre AVC e doença periodontal, este estudo procurou identificar e quantificar o nível de bactérias periodontopatogênicas presentes nas áreas de bolsa periodontal com a finalidade de investigar a correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral.



2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA PERIODONTAL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MECANISMOS PATOGÊNICOS

A periodontite é uma doença infecciosa persistente, com resposta inflamatória crônica dos tecidos de suporte que envolve o dente, incluindo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Caracteriza-se por períodos de exacerbação aguda separados por longos períodos de quiescência, com formação de bolsas periodontais patológicas concomitantemente à destruição das fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar (SOCRANSKY et al., 1984). É causada por aproximadamente 500 espécies bacterianas de elevado potencial periodontopatogênico, incluem principalmente as anaeróbias gram-negativas (PAGE, 1998, OFFENBACHER, 1996, GRAU et al., 2004, PUSSINEN et al., 2004, GOODSON et al., 1982). Dentre estas, destacam-se a *P.gingivalis* e o *A. actinomycetemcomitans* que possuem grande capacidade de disseminação para outros locais do organismo. Ainda, encontram-se alguns vírus como *Herpes simplex*, Citomegalovírus e vírus *Epstein-Bar*, os quais podem estar envolvidos na etiologia da doença periodontal.

Formatado: Português

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: Não Negrito

Excluído: .

Inúmeros estudos epidemiológicos demonstram a alta prevalência de diferentes formas de doenças periodontais em jovens, adultos e idosos. Esta alta prevalência das doenças periodontais ocorre em diferentes populações e em todas as idades, variando na gravidade segundo a faixa etária, tipo de infecção, problemas sistêmicos e fatores de risco. As necessidades de tratamento e prevenção das doenças periodontais também têm sido amplamente pesquisadas no mundo. Parece não haver diferença de gravidade das doenças periodontais em países desenvolvidos com relação aos países em desenvolvimento (AINAMO, 1988, BUCKLEY; CROWLEY, 1984, CHIAPINOTTO, 2000, CUNHA; CHAMBRONE, 1998, DELANEY, 1995, DIBART, 1997, HUGOSON et al., 1998, LISTGARTEN et al., 1985, LÖE; SILNESS, 1963, MEDEIROS; CARVALHO, 1990, NORDERYD;

HUGOSON, 1998, PAPAPANOU, 1996, PAPAPANOU; BAELUM, 1996, PAPAPANOU; LINDHE, 1999, PINTO, 1995).

Estudo epidemiológico realizado na zona urbana no Brasil em 1986 demonstrou que o contingente de pessoas com periodonto saudável foi de 28% para a faixa de 15-19 anos, 15% entre 35-39 anos e 4% entre 60-64 anos. No grupo de 35 a 44 anos, 72% das pessoas eram sadias ou apresentavam sinais iniciais ou reversíveis da doença periodontal, 21,5% tinham bolsas moderadas e 6,5% tinham bolsas profundas. Este estudo constatou que 19% dos adultos entre 35 e 44 anos eram edêntulos, sendo 25% entre os mais pobres e 13,5% entre os mais ricos. Em todas as faixas etárias as condições de saúde periodontal na população de baixa renda foram piores que as dos grupos economicamente mais favorecidos (OPPERMAN et al., 2005; PINTO, 1997).

O diagnóstico da periodontite abrange uma ampla variação de classificação da doença, algumas das quais encaixando-se perfeitamente em categorias específicas, enquanto outras apresentam dificuldades na definição.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 2 cm, Espaço Depois de: 12 pt

Excluído: (FLOY)

A doença periodontal pode influenciar na mobilidade e mortalidade de doenças sistêmicas, considerando assim, a cavidade bucal como foco de disseminação infecciosa (DESVARIEUX et al., 2005, GRAU et al., 2004, WU et al., 2000, ELTER et al., 2003, SÖDER et al., 2005, JOSHIPURA et al., 2003).

Os patógenos periodontais com interação entre os agentes infecciosos, resposta do hospedeiro e fatores ambientais determinam a gravidade, ou seja, taxa de extensão da progressão e susceptibilidade da doença periodontal. As bactérias são essenciais, mas insuficientes para causar doença; a suscetibilidade do hospedeiro e seus fatores etiológicos primários são determinantes. A periodontite é uma família de doenças relacionadas que diferem em etiologia, história natural, progressão e resposta à terapia, mas com vias comuns de destruição tecidual. As características ultra-estruturais e histopatológicas da destruição tecidual, bem como a cicatrização e regeneração, são muito similares, se não idênticas para todas as formas de periodontite (HAFFAJEE et al., 1998, SOCRANSKY et al., 1998). Esses mesmos mecanismos patológicos básicos são responsáveis pela destruição óssea e do tecido conjuntivo observada em todas as formas da doença. As citocinas pro-

Excluído: P

Formatado: Português

Formatado: Português

Formatado: Português

Formatado: Português

inflamatórias IL-1 e TNF α induzem a um aumento da produção de PGE₂ e metaloproteinases de matriz; e essas moléculas mediam a destruição da matriz extracelular da gengiva e do ligamento periodontal e a reabsorção do osso alveolar (PAGE, 1998, SLOTS; KAMMA, 2001, LOWE, 2004).

Excluído: (MMP)

Excluído: (PAGE 1997 1998, SLOTS, LOWE)

Formatado: Fonte: Não Negrito, Português (Brasil)

Excluído: Esta interação d

Excluído: -se

Excluído: a

Excluído: ser capaz de

Excluído: G

Sendo assim, a partir desta interação, destaca a capacidade de a doença periodontal predispor à doença vascular bem como a evolução e formação dos processos arteroscleróticos. A abundância de espécies gram-negativas envolvidas, os níveis prontamente identificáveis de citocinas pró-inflamatórias no líquido crevicular e os densos infiltrados de células imunes envolvidas, a associação com fibrinogênio periférico e contagem de leucócito, a extensão e cronicidade dessa doença seria a resposta plausível para tal evolução das doenças vasculares (LOWE; KINANE, 2000).

Excluído: ,

Excluído: (LOWE)¶

As citocinas TNF- α , IL-1 β e MPM, bem como PGE₂, alcançam altas concentrações nos tecidos durante a periodontite. O periodonto pode, portanto, servir como um reservatório de renovação para transbordar esses mediadores para circulação. A patogênese da doença periodontal e doenças sistêmicas tais como aterosclerose, doença coronariana e AVC têm muitas características em comum.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 2 cm, Espaço Depois de: 12 pt

Excluído: ITF

2.2 MICROBIOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL: EVIDÊNCIAS DA PARTICIPAÇÃO DAS PERIODONTOPATÓGENOS *AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETENCOMITANS* E *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

Embora existam diversas espécies bacterianas presentes na cavidade bucal, apenas algumas parecem estar consistentemente associadas aos diferentes quadros de doença periodontal. Segundo Socransky et al., 1988, para que uma determinada bactéria seja considerada como agente etiológico da doença periodontal, ela deve estar presente em níveis elevados em sítios ativos e inexistentes ou presentes em pequenas quantidades em sítios saudáveis ou inativos, a remoção das bactérias deve resultar em remissão dos sinais clínicos da doença, os pacientes infectados devem apresentar titulação elevada de anticorpos

Formatado: Fonte: Negrito

específicos localmente (saliva e fluido gengival) e sistemicamente (soro), podendo ainda induzir a resposta imune celular, a inoculação da bactéria em modelos animais deveria produzir o desenvolvimento de pelo menos algumas das características da doença e os fatores de virulência bacterianos devem estar correlacionados aos achados histopatológicos associados.

A identificação das espécies bacterianas especificamente associadas aos diferentes quadros de doença periodontal se torna especialmente desafiadora diante da grande quantidade de espécies bacterianas que habitam a microbiota bucal. Além disso, algumas espécies bacterianas associadas a doenças periodontais severas são de difícil coleta, isoladamente e cultivo, pois são anaeróbias estritas ou facultativas, vivendo em áreas de bolsa profunda, cujo acesso é mais dificultado. Existem ainda diferentes tipos de doença periodontal, que estão associadas a diferentes espécies bacterianas. Como as bactérias periodontopatogênicas devem estar presentes em número elevado nos sítios ativos, uma outra dificuldade para identificação das mesmas reside na necessidade de determinação do surto ativo da doença, onde há destruição tecidual e preponderância dos fatores de virulência bacterianos sobre os mecanismos de defesa do hospedeiro. Diante da quantidade de espécies bacterianas existentes na cavidade bucal e da capacidade de interação das mesmas no biofilme, bactérias oportunistas podem crescer em função de outras espécies que realmente representam um desafio à saúde ou pode existir a participação de mais de uma espécie bacteriana na etiologia da doença periodontal e cujas cepas podem diferir entre si no potencial patogênico.

Assim sendo, de forma geral, os quadros de saúde periodontal estão associados ao predomínio de cocos e bacilos gram-positivos, enquanto que os quadros de gengivite estão associados a um ligeiro aumento na quantidade de cocos e bacilos gram-negativos e os quadros de periodontite estão associados ao predomínio de cocos e bacilos gram-negativos, anaeróbios estritos ou facultativos.

As espécies bacterianas predominantes nos quadros de saúde periodontal incluem espécies de *S. sanguis*, *S. mitis*, *A. viscosus* e *A. naeslundii* e pequenas proporções de *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Neisseria sp.* e *Veilonella sp.* (HAFFJAE et al., 1998). Esses microorganismos também estão presentes nos quadros de gengivite, porém com proporção aumentada dos cocos e bacilos gram-

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Português

Formatado: Português

Formatado: Português

negativos (44%). Os quadros de periodontite apresentam associação mais forte com cocos e bacilos gram-negativos, anaeróbios estritos ou facultativos, de forma geral com predomínio das espécies *P.gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* e *A. actinomycetencomitans*, sendo este associado principalmente às formas localizada e generalizada de periodontite agressiva (ZEE; SAMARANAYAKE; ATTSTRÖM, 1996).

Excluído: .

Formatado: Português

Formatado: Português

Excluído: 98

Em 1998, Socransky et al., descobriram que as bactérias vivem em microcolônias ou complexos dentro do biofilme oral. Identificaram, assim, a existência de cinco complexos bacterianos distintos, nos quais as bactérias vivem em comunidades, favorecendo a colonização por bactérias mais patogênicas ou não. O complexo vermelho compreende as bactérias mais patogênicas, incluindo a *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia*, que vivem em associação. Embora o *A. actinomycetencomitans* não tenha sido identificado neste complexo ou em quaisquer outro no estudo inicial, estudos posteriores sugeriram sua associação, devido ao potencial patogênico, ao complexo vermelho (PAGE, 1998). Essas bactérias encontram-se presentes em níveis mais elevados nas bolsas periodontais mais profundas de pacientes com periodontite do adulto, estando associadas à perda de inserção rápida e severa, presentes em amostras de placa subgingival e supragingival, células epiteliais e tecido conjuntivo de pacientes periodontalmente comprometidos e apresentam fatores de virulência que se associam aos achados clínicos e histopatológicos. Os níveis de *A.a.* e *P.g.* são mais elevados em sítios que apresentam vermelhidão intensa da margem gengival, supuração, sangramento à sondagem e placa supragingival visível a olho nu.

Excluído: PAGE

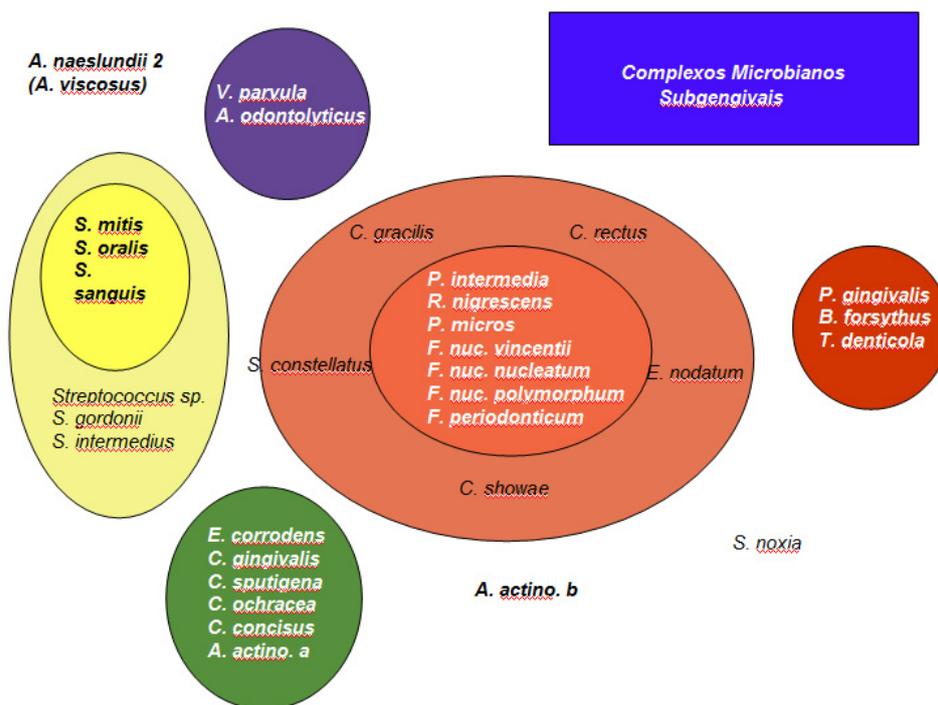


FIGURA 1 - Complexos microbianos subgingivais (Adaptado SOCRANSKY et al., 1998).

O A.a. é um cocobacilo gram-negativo não formador de esporos, sem motilidade, capnofílico e anaeróbio facultativo. Existem 3 cepas distintas de A.a. reconhecidas: a, b e c, distinguíveis entre si pelo potencial patogênico. Entre os fatores de virulência associados ao A.a. destacam-se a capacidade de invasão tecidual, observando-se a presença de espécies de A.a. nas células epiteliais e na hidroxiapatita, a produção de enzimas como leucotoxinas, que destroem leucócitos polimorfonucleares, impedindo uma resposta imune efetiva, bacteriocinas, capazes de destruir outras espécies bacterianas, colagenase, levando à destruição de colágeno, de fatores imunossupressores e citotóxicos, além das endotoxinas capazes de levar à ativação do complemento pelas vias clássicas ou alternativas, induzir a ativação de linfócitos B e a diferenciação de macrófagos, estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias *in vitro* e promover reabsorção óssea *in vivo* (HAFFJAE et al., 1998).

Formatado: Fonte: Itálico

A *P. gingivalis* também é um cocobacilo gram-negativo, mas anaeróbio estrito ou obrigatório, não formador de esporos, sem motilidade e assacarolítico. São resistentes à fagocitose pelas células polimorfonucleares, devido aos mecanismos e habilidade diminuída em ativar a via alternativa do complemento e o aumento na hidrofília celular graças ao polissacarídeo capsular dessas bactérias (O'BRIEN-SIMPSON et al., 2004).

Excluído: O *P.g.*

Excluído:

Excluído: tal justificativa é

Excluído: hidrofílicidade

Excluído: devido

Excluído: t

Excluído: (O'BRIEN-SIMPSON)

Formatado: Fonte: Não Negrito

Essas bactérias apresentam como principais fatores de virulência as endotoxinas bacterianas, além de fímbrias, fibrilas e antígenos presentes na superfície celular capazes de induzir resposta imune no hospedeiro. Produzem algumas enzimas específicas, como a colagenase, a protease e aglutininas, além de apresentarem a capacidade de invasão de células epiteliais. As espécies *Porphyromonas gingivalis* são adaptadas para sobreviver na bolsa periodontal e sua membrana externa de lipopolissacarídeo é capaz de desregular a E-seletina e a interleucina-8, dessa forma, bloqueando a resposta inflamatória superficial do hospedeiro (ROBERTS; DARVEAU, 2002). Os lipopolissacarídeos (LPS) e outros componentes microbianos em corrente sanguínea podem provocar uma resposta imunológica sistêmica. Anticorpos agem contra as bactérias podendo não reconhecê-las e ligarem-se às bactérias alvo, como também podem reagir com receptores dos tecidos do hospedeiro (VAN WINKELHOFF; RAMS; SLOTS, 1996).

Excluído: .

Excluído: (ROBERTS; DARVEAU)

Excluído:

Excluído: sanguínea

Excluído: a

Excluído: (VAN WINKELHOFF)

A inflamação profunda oferece às bactérias nutrientes através do fluxo sulcular aumentado e dos produtos sanguínea do epitélio ulcerado da bolsa. À medida que se formam as bolsas periodontais, o epitélio é a única barreira entre os biofilmes microbianos e o tecido conjuntivo. As finas camadas do epitélio, freqüentemente ulceradas e facilmente invadidas, permitem o acesso bacteriano ao tecido conjuntivo e vasos sanguínea (PAGE, 1998). Assim o *P.g.* pode bloquear os passos iniciais da resposta inflamatória que normalmente limita e controla a invasão microbiana, e ainda, permite o sobre crescimento da própria e de outras bactérias gram-negativas nas bolsas periodontais (ROBERTS; DARVEAU, 2002).

Excluído: sanguíneos

Excluído: indo

Excluído: sanguíneos

Excluído: (PAGE)

Excluído:

Excluído:

Excluído: (DARVEAU)¶

Com o processo inflamatório e infeccioso, os tecidos estão altamente vascularizados, e a invasão tecidual e celular pelo *A.a.* e *P.g.* pode ser um meio pelo qual essas bactérias obtêm acesso à corrente sanguínea, estabelecendo infecções em lugares remotos (LAMONT; YILMAR, 2002).

Excluído: is

Excluído: t

Excluído: sanguínea

Excluído: e

Excluído: (LAMONT)

As propriedades invasivas dessas bactérias, principalmente de invadir células do epitélio bucal espalhando-se de célula para célula por meio de endocitose, parecem ser capazes de colonizar grande parte dos tecidos subepiteliais. A natureza anaeróbia facultativa do A.a. facilita a sobrevivência do organismo nos tecidos humanos. (VAN WINKELHOFF; RAMS; SLOTS, 1996).

Van Winkelhoff e Slots, 1999, revisaram a literatura sobre o papel do *A. actinomycetemcomitans* (A.a.) e da *P. gingivalis* (P.g.) nas infecções não-orais. Manifestações não-orais de infecções periodontais merecem atenção, especialmente à luz das descobertas recentes de supostas relações entre doença periodontal, doença coronariana, parto prematuro e infarto cerebral. Mais, provavelmente, indivíduos saudáveis estão sob menor risco de contrair IDF. Em pacientes imunocomprometidos, a cavidade bucal pode constituir um reservatório de sérios patógenos. Doença periodontal, abscessos dentários e EI aumentam a probabilidade de disseminação dos microorganismos bucais para sítios não-bucais.

Diferentes microbiotas periodontopatogênicas têm sido associadas com as doenças periodontais em várias populações. Dessa forma, Colombo et al., em 2002, investigaram a microbiota subgingival de brasileiros com doença periodontal crônica não tratados, utilizando a técnica de hibridização DNA-DNA. Foram selecionados 25 pacientes com doença periodontal sem história de tratamento prévio e 14 pacientes saudáveis. Foram encontrados periodontopatógenos e outras espécies mais incomuns de bactérias em quantidades significativamente maiores nos pacientes com doença periodontal, indicando que a microbiota de brasileiros com periodontite crônica é similar para as espécies bacterianas predominante na microbiota de adultos da população mundial.

Cortelli et al., em 2005, analisaram a prevalência de bactérias periodontopatogênicas em brasileiros com periodontite crônica e aguda. A prevalência de *P.gingivalis* foi similar àquelas da população da América do Sul. No entanto, sua prevalência e alta leucotoxicidade foi maior em brasileiros. Concluíram que maiores perdas de inserção ocorrem em sítios infectados com *A. actinomycetemcomitans* altamente leucotóxico.

Excluído: t

Excluído: (VAN WINKELHOFF)

Excluído: ¶
Estas espécies bacterianas podem entrar na corrente sanguínea acarretando uma propriedade aterogênica que se pode explicada pelo composição de lipopolissacarídeo (endotoxinas) destas bactérias. Os macrófagos são ativados e induzidos a conversão em células vacuolares. (PUSSIEN; KOZAROV)¶
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* que possuem capacidade de agregar plaquetas e se disseminar através da corrente sanguínea, podem contribuir para a formação de trombos, para a ocorrência da aterosclerose, para o aumento do risco de isquemia, para eventos tromboembólicos agudos e infarto do miocárdio (Herzberg & Meyer, 1998).¶

¶
As espécies *Porphyromonas gingivalis* são adaptados para sobreviver na bolsa periodontal e sua membrana externa de lipopolissacarídeo é capaz de desregular a E-seletina e a interleucina-8, dessa forma, bloqueando a resposta inflamatória superficial do hospedeiro. (ROBERTS; DARVEAU) Os lipopolissacarídeos (LPS) e outros componentes microbianos em corrente sanguínea pode provocar uma resposta imunológica sistêmica. Anticorpos agem contra as bactérias podendo não reconhecê-las e ligarem-se as bactérias alvo, como também podem reagir com receptores dos tecidos do hospedeiro. (VAN WINKELHOFF)¶
A inflamação profunda oferece às bactérias nutrientes através do fluxo sulcular aumentado e dos produtos sanguíneos do epitélio ulcerado da bolsa. A medida que se formam as bolsas periodontais, o epitélio é a única barreira entre os biofilmes microbianos e o tecido conjuntivo. As finas camadas do epitélio frequentemente ulceradas e facilmente invadidas, ... [1]

Excluído: a

Formatado: Fonte: Negrito

Excluído: o

Excluído: s

2.3 COLETA DE AMOSTRA SUBGENGIVAL

Excluído: FLUIDO SUBGENGIVAL

O fluido do sulco gengival é um exsudato inflamatório que infiltra para o espaço gengival ou bolsas periodontais em torno dos dentes e sua presença poderia permitir a identificação de respostas inflamatórias e imunológicas do hospedeiro (MARANGONI et al., 1997). É composto de soro e materiais localmente gerados, tais como produtos da desorganização dos tecidos, células inflamatórias e anticorpos contra a placa microbiana. Em geral, é um líquido claro, porém pode conter um número variado de neutrófilos resultando no aumento de sua turgidez. A quantidade do líquido subgengival produzida está diretamente relacionada ao aumento da permeabilidade vascular e à ulceração do epitélio da bolsa em locais inflamados. Uma vez que o líquido subgengival é um exsudato inflamatório, pode servir como marcador potencial de diagnósticos ou prognósticos para a progressão da periodontite (ARMITAGE, 2004).

Excluído: ¶

Excluído: (MARANGANI et al.)

Excluído: ,

Excluído: i

Excluído: e

Excluído: i

Excluído: a

Excluído: i

O início e a progressão da doença periodontal são atribuídos à presença de altos níveis de bactérias patogênicas dentro do sulco gengival. Centenas de espécies de microorganismos têm sido reconhecidas através do fluido subgengival (LOOMER, 2004). Se matéria bacteriana ou outras partículas fossem introduzidas dentro do sulco gengival, elas seriam expelidas em minutos de dentro do sulco, desde que não fossem retidas mecanicamente. Nessas condições, a quantidade de fluido se mostrou aumentada, indicando um efeito de lavagem, o que poderia representar uma parte importante do mecanismo de defesa local da gengiva. Conseqüentemente, a habilidade do epitélio sulcular gengival em minimizar a penetração dos subprodutos bacterianos dentro do tecido conjuntivo adjacente representa um mecanismo primário de defesa (KRASSE, 1959, ALFANO, 1976, CIMASONI, 1983).

Excluído: a

Excluído: (LOOMER, 2005)

Excluído: Se matéria bacteriana ou outras partículas fossem introduzidas dentro do sulco gengival elas seriam expelidas em minutos de dentro do sulco, desde que não fossem retidas mecanicamente, segundo WAERHAUG; STEEN, em 1952 (apud CIMASONI¹⁸) e BRILL; KRASSE¹⁵, em 1959. Nessas condições, a quantidade de fluido se mostrou aumentada, indicando um efeito de lavagem, o que poderia representar uma parte importante do mecanismo de defesa local da gengiva. Conseqüentemente, a habilidade do epitélio sulcular gengival em minimizar a penetração destes subprodutos bacterianos dentro do tecido conjuntivo adjacente representa um mecanismo primário de defesa. (ALFANO)¶

A origem do fluido poderia se dar de duas maneiras: pela geração de um gradiente osmótico e pelo início de uma inflamação clássica. Com gengiva clinicamente saudável, pequenas quantidades de placa subgengival poderiam gerar quantidades limitadas de subprodutos macromoleculares, os quais seriam removidos pela superfície de absorção das células epiteliais de descamação ou através de

fagocitose. Quanto mais macromoléculas estivessem presentes, maior seria a difusão intracelular para a membrana basal, que poderia ser considerada como principal barreira limitante. As macromoléculas se acumulariam na membrana basal, criando um gradiente osmótico e um fluxo de fluido subgengival. Esse fluido, modulado osmoticamente, não seria um exsudato inflamatório, mas em várias ocasiões poderia progredir num exsudato inflamatório secundário (ALFANO, 1974).

Excluído: t

Excluído: a

Excluído: (ALFANO)

A importância do fluido subgengival e dos seus elementos celulares no mecanismo de defesa do periodonto marginal resulta na preservação da integridade fisiológica do sulco gengival. Há evidências de que o fluido subgengival seja fator importante no governo da ecologia da população bacteriana do sulco e da placa subgengival em particular (MACPHEE; COWLEY, 1995).

Excluído: (MACPHEE;
COWLEY)

A região do sulco gengival é provida de um aparato sangüíneo intenso, com alta taxa de renovação celular, e sua capacidade de resposta aos menores estímulos se faz de maneira intensa e periódica. Em gengiva humana clinicamente saudável, uma área variavelmente pequena de tecido conjuntivo infiltrado pode ser vista, e muito pouco fluido pode ser coletado na ausência de irritação. Inicialmente, o fluido contém uma pequena concentração de proteínas, podendo representar um líquido intersticial gerado, localmente, por um gradiente osmótico, como resultado de permeabilidade aumentada dos vasos gengivais. Este poderia progredir para um exsudato inflamatório clássico, contendo quantidades maiores de proteínas. Os epitélios sulcular e juncional são permeáveis a uma variedade de substâncias, podendo a permeabilidade ser influenciada pela integridade relativa ou pelo grau de inflamação da gengiva marginal (CIMASONI, 1983).

Excluído: sanguíneo

Excluído: pode

Excluído: (CIMASONI)

Uma das funções primárias da mucosa bucal é proporcionar uma barreira que protege os tecidos subjacentes, tanto da entrada de substâncias endógenas quanto exógenas presentes na cavidade bucal. Tal função de barreira também seria importante na direção reversa, prevenindo a perda de material dos tecidos subjacentes dentro da cavidade bucal. Se a barreira fosse imperfeita, muitas substâncias de fato a atravessariam, mesmo sob circunstâncias normais. Além disso, a taxa de penetração de substâncias através da mucosa bucal pode ser influenciada por uma variedade de fatores de ocorrência normal ou patológica (SIEGEL, 1984).

Excluído: ;

Excluído: a

Excluído: (SIEGEL)¶

O fluido inicial, que aparece no sulco depois de um pequeno estímulo pela placa dentomicrobiana, na ausência de sinais clínicos de inflamação, um transudado gerado passivamente pode se acumular no sulco clinicamente saudável (LÖE; HOLM-PEDERSEN, 1965). Subprodutos enzimáticos tóxicos e antigênicos de células bacterianas são importantes mediadores no início da doença periodontal inflamatória (ALFANO; MILLER; DRUMMOND, 1975).

Excluído: segundo os quais

Excluído: (LÖE; HOLM-PEDERSEN

Excluído:)

Excluído: (ALFANO)¶
A

A transição das fases entre saúde e inflamação, no nível gengival, mostra que modificações precoces do tecido, incluindo mudanças microvasculares e dinâmica do fluido devido à resposta do hospedeiro a agentes inflamatórios e infecciosos seriam, por si só, marcadores potenciais do risco para o desenvolvimento de uma doença mais severa (DEL FABRO et al., 2001).

Excluído: ,

Excluído: (FABRO et al)

Harthroth et al., em 1999, analisaram os parâmetros básicos da coleta de patógenos periodontais utilizando o periopaper. Suspensões de *A.a.* e *P.g.* foram padronizadas para testar a influência do tipo de PerioPaper, tamanho e tempo de coleta. De acordo com os resultados dos autores, a eficácia do PerioPaper foi melhor com o PerioPaper tamanho ISO 45, e o tempo de coleta ideal é de 60 segundos.

Excluído: Harthroth B. et al., em 1999

Formatado: Fonte: Itálico

Excluído: A

Excluído: .

Formatado: Fonte: Itálico

Excluído: G

Excluído: periopaper

Excluído: periopaper

Excluído: periopaper

Jervoe-Storm et al., (2007), compararam duas técnicas para coleta de bactérias subgengivais utilizando curetas e PerioPaper. Para isso, 20 pacientes com periodontite crônica foram aleatoriamente divididos em dois grupos. No grupo A foi coletada a placa subgengival utilizando-se o PerioPaper e, em seguida, no mesmo sítio com curetas, antes do tratamento radicular e após 10 semanas. No grupo B, inicialmente, houve coleta com curetas e, em seguida, com PerioPaper, seguindo o mesmo protocolo do grupo anterior. Após essa etapa, através do PCR em tempo real, foram detectados e quantificados *A.a.* e *P.g.* dentre outras. Concluíram que ambas as técnicas, apesar de a coleta da placa subgengival através da curetagem ser significativamente maior do que a técnica do PerioPaper, são aceitáveis para diagnóstico microbiano.

Excluído: periopaper

Excluído: o

Excluído: periopaper

Excluído: i

Excluído: foi

Excluído: do

Excluído: periopaper

Formatado: Fonte: Itálico

Excluído: A

Formatado: Fonte: Itálico

Excluído: G

Excluído: a

Excluído: periopaper

Excluído: é

Excluído: l

Boutaga et al., (2007), compararam a quantificação de bactérias presentes em soluções para bochecho (saliva) por meio de reação em cadeia de polimerase em tempo real com amostras de placa coletadas subgengivalmente por

meio de tiras de papel absorvente e cultura de anaeróbios, observando que o total das bactérias *A.a.*, *P.g.* e *T. forthyensis* quantificadas no grupo teste (saliva) foi igual à amostra cultivada, enquanto que os níveis de *P. intermedia* e *M. microsby* foi maior no grupo teste do que no controle, indicando que este pode ser um método fiel e de alta sensibilidade no diagnóstico da doença periodontal.

2.4 ANÁLISE DAS AMOSTRAS DE PLACA SUBGENIVAL POR MEIO DE REAÇÃO DE POLIMERASE EM CADEIA (PCR)

A reação de cadeia polimerase (PCR) é uma técnica biológica molecular para alta replicação de DNA, sintetizando milhares de cópias de diminutas amostras. Essa técnica permite a determinação das proporções de cada espécie bacteriana, em amostras de placa individuais, usando sondas e *primers* comuns a todas as seqüências de RNAr 16S procarióticas, confirmando a presença de DNA bacteriano (MATAR et al., 1998, LOOMER, 2004, SHELBURNE et al., 2000).

Os testes PCR em tempo real permitem não apenas a detecção, mas também a quantificação, sendo caracterizados por uma ampla margem dinâmica de quantificação de 7–8 décadas logarítmicas, uma alta sensibilidade técnica (<5 cópias) e uma alta precisão (<2% de desvio-padrão). Outra vantagem desse método é que procedimentos pós-PCR não são exigidos, assim evitando a possibilidade de contaminação cruzada devido a produtos do PCR, vantagem esta de interesse especial para as aplicações diagnósticas (KLEIN, 2002).

O teste pode ainda detectar níveis muito baixos de bactérias para serem clinicamente relevantes, contudo, detectam e quantificam ácidos nucléicos de patógenos vivos e mortos. Portanto, é capaz de detectar um organismo alvo que corresponda a 0,2 a 0,002% da microbiota da placa (2.000 a 20.000 células bacterianas alvo uma amostra de placa contendo cerca de 10^7 a 10^8 células bacterianas cultiváveis re-suspensas em 1 ml de água), ou 0,02 a 0,0002% da microbiota salivar (2.000 a 20.000 células bacterianas alvo em uma amostra de saliva contendo 10^8 a 10^9 bactérias cultiváveis). O método PCR presente, com um

Excluído: t

Excluído: (Matar et al.,
LOOMER, Shelburne et al)

Excluído: ,

Excluído: ão

Excluído:

Excluído: t

Excluído: ass

Excluído:

Excluído: ,

Excluído: esta

Excluído: é

Excluído: (KLEIN)¶

limite de detecção de 2.000 a 20.000 células/mL, é adequado à determinação da presença bucal do *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *C. rectus*; os níveis médios desses organismos na saliva variam de 10^5 a 10^7 células/ml. (UMEDA et al., 1998).

Excluído: l

Excluído: a

Excluído: (UMEDA 1998)

O método PCR tempo real pode ser útil na elucidação do papel etiológico de microorganismos ainda não cultivados ou organismos extremamente sensíveis ao oxigênio, na doença periodontal (SAKAMOTO et al., 2001).

Excluído: -

Excluído: (Sakamoto et al.)¶¶

A quantidade relativa das espécies pode ser mais importante do que números absolutos na patogênese da periodontite (SLOTS, 1986).

Excluído: (HINRICHAS et al.; SLOTS)¶¶

2.5 PATOGÊNESE DA INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma lesão ocasionada por anormalidades no suprimento sanguíneo. Pode apresentar-se como um déficit neurológico focal de aparecimento rápido, podendo levar ao estado de coma ou mesmo até a morte. O AVC requer investigações em seu diagnóstico, sendo que diferem em etiologia, patogenia, área do cérebro afetada e alteração clínica resultante, implicando em diferentes formas de investigação, tratamento e prognóstico. O AVC é a terceira causa mais comum de morte nos países desenvolvidos. Nesses países, cerca de 25% dos pacientes morrem em um período de 6 meses (a maioria em um mês). Depois do AVC, cerca de 40% dos pacientes que sobrevivem tornam-se dependentes ou incapacitados por seis meses. Ao se desenvolver o AVC, o infarto cerebral ocorre após alguns minutos de isquemia, e as conseqüências dependem da duração e gravidade, variando de acordo com a área afetada do cérebro. Na isquemia, há redução do fluxo sanguíneo cerebral causado por lesão vascular, sistêmica ou local (FULLER, 2002).

Excluído: cerebral

Excluído: sanguíneo

Excluído: t

Excluído: ficam

Excluído: desta isquemia

Excluído: sanguíneo

Excluído: (FULLER; MANFORD)¶¶

A intensidade depende do grau de obstrução vascular, ocorrendo de forma rápida ou lenta, tendo conseqüências variadas. A isquemia persistente é provocada principalmente por placas de aterosclerose, trombos e êmbolos, que

causam bloqueio total ou subtotal da irrigação por tempo prolongado e suas consequências variam de acordo com a intensidade. No caso das hemorragias, ocorre sangramento do espaço vascular para o extravascular ou para fora do organismo. Nos casos de hemorragia intracraniana, o sangramento pode ser letal aumentando a pressão intracraniana e comprometendo as funções vitais. Quando na intimidade da massa encefálica, o sangramento provoca destruição do tecido nervoso e compressão dos vasos adjacentes, causando isquemia. Segundo o mesmo autor, doenças circulatórias do sistema nervoso central representam a maior causa de admissão hospitalar, sendo responsável por 50% dos distúrbios neurológicos encontrados em um hospital geral (LOESCHE et al., 1998, SACCO, HAUSER; MOHR, 1993).

Formatado: Português

A base patológica do infarte cerebral e doenças cardíacas são, em muitos aspectos, similares. Os fatores de risco incluem hipertensão, fumo, diabetes, hiperlipidemia, AIDS, drogas, alcoolismo, arteriosclerose de artérias cerebrais. A hemorragia cerebral ocorre usualmente devido à hipertensão, mas também por doenças hematológicas e perda de sangue, terapia anticoagulante, doenças do fígado e tumores cerebrais. A integridade do tecido nervoso pode ser afetada por distúrbios circulatórios ou de origem infecciosa (BRASILEIRO, 2000, HART; MILLER, 1983).

Excluído: (BRASILEIRO)

Formatado: Português

Herzberg et al., 1992, relataram que *Streptococcus sanguis* e *P. gingivalis* possuem moléculas similares ao colágeno em sua superfície. Estas proteínas associadas à agregação plaquetária podem ativar plaquetas de uma forma independente do complemento. Por outro lado, LPS e outros produtos de patógenos periodontais Gram-negativos poderiam disparar uma cascata de citocinas inflamatórias incluindo a expressão endotelial de IL-1, a qual estimula eventos vasculares e a coagulação associada com aterosclerose.

De acordo com Genco; Zambon, em 1998, existem vários mecanismos que podem correlacionar a doença coronariana com a doença periodontal. A primeira é a hipótese de trombo bacteriano, a agregação de plaquetária pode ser causada por colágeno e trombina, bem como por dois microrganismos encontrados na cavidade bucal, o *Streptococcus sanguis* (S.s.) e o *Porphyromonas gingivalis* (P.g.). Os autores recentemente fizeram um estudo sobre a relação entre a doença

cardiovascular, doença periodontal e mediadores de células inflamatórias, incluindo a proteína C-reativa. Para isso foram reunidos grupos de adultos que não tinham doença periodontal nem doença cardiovascular, tinham uma dessas doenças ou ambas. Nos pacientes com nenhuma das doenças, o nível médio de proteína C-reativa era de 1,14g/ml, enquanto que naqueles que tinham tanto doença cardiovascular quanto periodontal era de 8,7g/ml, uma diferença estatística significativamente alta. Depois foi demonstrado que o tratamento da doença periodontal causava, em três meses, uma redução de 65% no nível de proteína C-reativa, sendo que esse nível ficou reduzido por seis meses. Isso sugeriu que a doença periodontal induz a o aumento da proteína C-reativa e possivelmente outros mediadores inflamatórios, os quais são conhecidos por serem fatores de risco independentes para as cardiopatias.

Papapanou (1996), Papapanou; Lindhe (1999), relataram que pacientes portadores de diabetes têm uma probabilidade três vezes maior de sofrer perda de tecido periodontal de suporte. Nos pacientes com diabetes de longa duração, início precoce e controle metabólico inadequado, há um risco elevado para a periodontite destrutiva. Reciprocamente, há evidências de que doenças periodontais inflamatórias são fatores de risco para doenças sistêmicas como diabetes e doenças cardiovasculares, e crianças com baixo peso ao nascer se geradas por mães com doença periodontal grave. Relataram a possibilidade de que as doenças periodontais e isquêmicas compartilhem algum caminho etiológico comum. Também que a gravidade das infecções odontológicas tem correlação com a extensão da aterosclerose coronariana; que indivíduos que apresentam infecções odontológicas graves possuem altos níveis do fator antígeno de von Willebrand, leucócitos e fibrinogênio. Afirmam que descrever a prevalência e a incidência da doença periodontal traz informações valiosas para planejamentos de saúde bucal, mas que a tarefa principal é identificar fatores de risco para o desenvolvimento da doença, pois apesar de vários fatores já terem sido estabelecidos e ampla variedade de indicadores reconhecidos, o impacto das intervenções ainda está para ser documentado em estudos prospectivos.

Kinane e Radvar (1997), Ross (1999), relataram que as periodontites e a aterosclerose têm etiologia complexa, predisposição genética e de gênero, exibindo muitos fatores de risco, sendo o mais importante o tabagismo. Estas doenças

Excluído: 90

também apresentam muitos mecanismos patogênicos comuns. Infecções e condições inflamatórias crônicas, como as periodontites, podem influenciar o processo de formação e evolução das alterações de origem isquêmicas.

Haraszthy et al., em 2000, utilizaram técnicas biomoleculares para examinar ateromas obtidos de pacientes durante endarterectomia da carótida, quanto à presença de ácidos nucléicos específicos da *C. pneumoniae*, citomegalovirus humano (HCMV) e 4 espécies bacterianas de patógenos periodontais. Cinquenta pacientes com idade entre 56 e 82 anos (média 69 anos) com estenose de carótida, requerendo endarterectomia, participaram do estudo (NENCINI et al., 1998, KRISTENSEN et al., 1997). Todos os espécimes obtidos a partir dos procedimentos de endarterectomia demonstravam evidências grotescas de aterosclerose severa. Muitos dos espécimes tinham núcleos calcificados com depósitos circunferências de gordura. Oitenta por cento (80%) dos espécimes foram positivos nos ensaios PCR para a presença destas bactérias. Vinte e seis (26%) dos ateromas e 36% das amostras positivas para rDNA 16S foram positivas para *P. gingivalis*. Dezoito por cento (18%) dos ateromas e 25% das amostras positivas para rDNA 16S foram positivas para o *A. Actinomycetemcomitans*. Quatorze por cento (14%) dos ateromas e 19% das amostras positivas para rDNA 16S foram positivas para a *P. intermédia*. A maioria (59%) das amostras positivas para rDNA 16S, positivas para as espécies-alvo, demonstraram 2 ou mais espécies. Três amostras reagiram com as 4 espécies alvo. O *B. forsythus* foi encontrado com a única espécie alvo em 4 amostras, o *A. Actinomycetemcomitans*, em 3 amostras e a *P. gingivalis*, em 2 amostras. A *P. intermedia* foi encontrada apenas em combinação com outras espécies alvo. Esses achados sugeriram que, assim como em outras infecções, as bactérias periodontopatogênicas exercem papel fundamental no desenvolvimento e progressão da aterosclerose, contribuindo para o desenvolvimento de doença vascular coronariana e outras condições clínicas.

Excluído: .

Formatado: Português

Formatado: Português

Para Ladeia e Barboza, em 2002, a periodontite aumentaria a susceptibilidade para as doenças sistêmicas, envolvendo mecanismos complexos de ativação de mediadores químicos a partir do periodonto. Destaca-se o tabagismo, estresse e pobre controle de higiene bucal, sendo fatores controláveis, e outras, incluindo os fatores hereditários, idade e doenças sistêmicas relacionadas,

Excluído: ¹⁵

bacteremias, diabetes, alteração na gravidez e alterações cardiovasculares como não controláveis.

Para Libby, 2002, a proteína C-reativa é uma proteína cujos níveis estão elevados em quadros infecciosos, incluindo a doença periodontal e pode interferir nas doenças cardiovasculares facilitando a formação de trombos. Além disto, chama a atenção para a utilização dos exames de níveis desta proteína em conjunto com exames dos níveis de colesterol para determinar o risco de infartos e acidentes vasculares cerebrais, sendo, portanto a proteína C-reativa, um forte marcador de risco para doenças vasculares.

Excluído: ¹⁶

O desenvolvimento de lesões vasculares ateroscleróticas inclui uma resposta inflamatória imunológica mediada. As migrações de células inflamatórias, células mononucleares, mastócitos e linfócitos no interior da parede vascular hoje tidas como um fundamento da placa aterosclerótica humana em vasculatura cerebral e outras. Esse processo é intensificado pela deposição progressiva de lipídios modificados nas camadas subendoteliais. Quando o LDL é aprisionado em uma artéria, ele se torna oxidado e é fagocitado por macrófagos, os quais levam à formação de peróxidos lipídios e ao acúmulo de ésteres colesterol e de células vacuolares. O LDL oxidado estimula os efeitos quimiotáticos e pode aumentar a expressão do fator estimulante de colônia de macrófago. O LDL oxidado pode também estimular a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais humanas e promover a transmigração de monócitos. Além disso, aumenta a resposta inflamatória por meio do estímulo de quimiocinas e recrutamento de novos monócitos para o interior da lesão ateromatosa. À medida que a lesão aterosclerótica cresce, leva à formação do chamado capuz fibroso encapsulando o núcleo da placa carregado de lipídios (LINDSBERG; GRAU, 2003).

Excluído: ão

Excluído: são

Excluído: ,

Excluído: a

Excluído: isso

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 12 pt, Não Negrito

A aterosclerose é hoje encarada como uma condição vascular inflamatória crônica, e acredita-se que doenças infecciosas contribuam para sua patofisiologia. Mecanismos imunológicos são estimulados precocemente e dão início ao desenvolvimento de infiltrados de células inflamatórias para o interior das paredes das artérias humanas. A origem das lesões ateroscleróticas precoces é precedida por deposição de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos T) na camada subendotelial das principais artérias cerebrais, tais como a bifurcação da artéria

Excluído: ⁶

carótida, bem como em espaços perivasculares de pequenos vasos cerebrais (LINDSBERG; GRAU, 2003). Aterosclerose é, assim sendo, um processo mórbido progressivo que envolve artérias musculares de médio a grande calibre e grandes artérias elásticas, o que pode acarretar cardiopatias, causando enfartos cerebrais e ou do miocárdio.

Excluído: (LINDSBERG; GRAU)

Excluído:

A periodontite é um fator discreto da resposta inflamatória de fase aguda, ou seja, pode disparar uma resposta inflamatória sistêmica. Contudo, a evidência de que a infecção periodontal é um fator contribuinte para o desenvolvimento das lesões arteroscleróticas pode ser circunstancial, uma vez que a associação epidemiológica não é prova de uma ligação causal entre patógenos e doenças cardiovasculares (DESVARIEUX et al., 2005, SÖDER et al., 2005, PROTÁZIO et al., 2005).

A evidência de presença bacteriana no local adoentado é uma das exigências para determinar uma relação causal. A *P.g.* e *A.a.* invadem células epiteliais humanas, como por exemplo a aterosclerose, desenvolvida a partir de endotoxemias, anticorpos, agentes infecciosos, anticorpos tipo reação cruzada entre outros (PROTÁZIO et al., 2005). Essas espécies bacterianas podem entrar na corrente sangüínea acarretando uma propriedade aterogênica que pode ser explicada pela composição de lipopolissacarídeo (endotoxinas) das mesmas. Os macrófagos são ativados e induzidos a conversão em células vacuolares (PUSSIEN et al., 2004, KOZAROV et al., 2006).

Excluído: ,

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* possuem capacidade de agregar plaquetas e se disseminar através da corrente sangüínea, podem contribuir para a formação de trombos, para a ocorrência da aterosclerose, para o aumento do risco de isquemia, para eventos tromboembólicos agudos e infarto do miocárdio (HERZBERG; MEYER, 1998).

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Em estudos relatados, Cherian et al., 2003, Libby et al., 2002, Buja, 2003, constataram a presença de agentes infecciosos na placa ateromatosa. A hipótese que relaciona infecção e aterosclerose de maneira causal foi postulada nos anos 70, associando-a aos distúrbios imunoinflamatórios secundários.

Acredita-se que o pré-requisito seja a exposição sistêmica de longo-prazo aos patógenos. Na periodontite, inflamação gengival acompanhada por microulceração do epitélio da bolsa periodontal e o aumento do espaço subgengival para depósitos bacterianos fornecem acesso das bactérias e seus componentes à circulação sanguínea. A infecção local nas bolsas periodontais dispara uma resposta inflamatória sistêmica liberando mediadores inflamatórios, como por exemplo proteína C-reativa, cuja elevação tem sido diretamente associada com a aterogênese. Além disso, a periodontite é acompanhada por perfis lipídicos proaterogênicos (PUSSINEN et al., 2004).

Excluído: -

Excluído: sanguínea

Excluído: (PUSSINEN)¶

Respostas inflamatórias e pró-coagulantes à infecção estão interligadas. Agentes infecciosos e citocinas inflamatórias como o fator de necrose tecidual- α (TNF- α) e interleucina-1, ativam a cascata da coagulação, estimulando assim o fator tecidual de monócitos e endotélio. O fator tecidual leva à formação de trombina, capaz de estimular vias inflamatórias múltiplas e de fibrina.

Excluído: ,

A ligação de trombina e trombosmodulina converte a proteína C em proteína C ativada, devido à resposta sistêmica, é alterada pela resposta inflamatória. As lesões endoteliais resultam em níveis menores de trombosmodulina. O resultado final da resposta à infecção pode ser resultado da lesão endovascular difusa, trombose microvascular, isquemia de órgãos.

Excluído: b

Excluído: e

Excluído: A proteína C ativada frente a resposta sistêmica

A infecção exerce efeito antitrombótico pela inativação dos fatores Va e VIIIa, limitando a geração de trombina. Resulta assim na diminuição dos níveis de trombina, das respostas inflamatórias, do pró-coagulante e do antifibrinolítico induzidos pela trombina.

Excluído: A

Excluído: -

Excluído: -

Excluído: ,

Excluído: estão reduzidos.

A proteína C ativada exerce efeito antiinflamatório pela inibição da produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , interleucina-1 e interleucina-6) por monócitos, limitando a migração de monócitos e neutrófilos para o endotélio lesado pela ligação a selectinas (PROTÁZIO et al., 2005).

Excluído: (PROTÁZIO)

Sua presença no sangue indica que há uma inflamação em alguma parte do corpo, e níveis muito altos têm indicado aumento no risco de infarto ou derrame. A Proteína C-reativa é uma proteína cujos níveis estão elevados em quadros infecciosos, incluindo a doença periodontal, e parece interferir nas doenças cardiovasculares facilitando a formação de trombos. Além disso, chama a atenção para a utilização pelos médicos dos exames dos níveis dessa proteína em conjunto com exames dos níveis de colesterol para determinar o risco de infartos e acidentes vasculares cerebrais, sendo, portanto, a proteína C-reativa um forte marcador de risco para doenças cardiovasculares (LIBBY, 2002).

Excluído: t

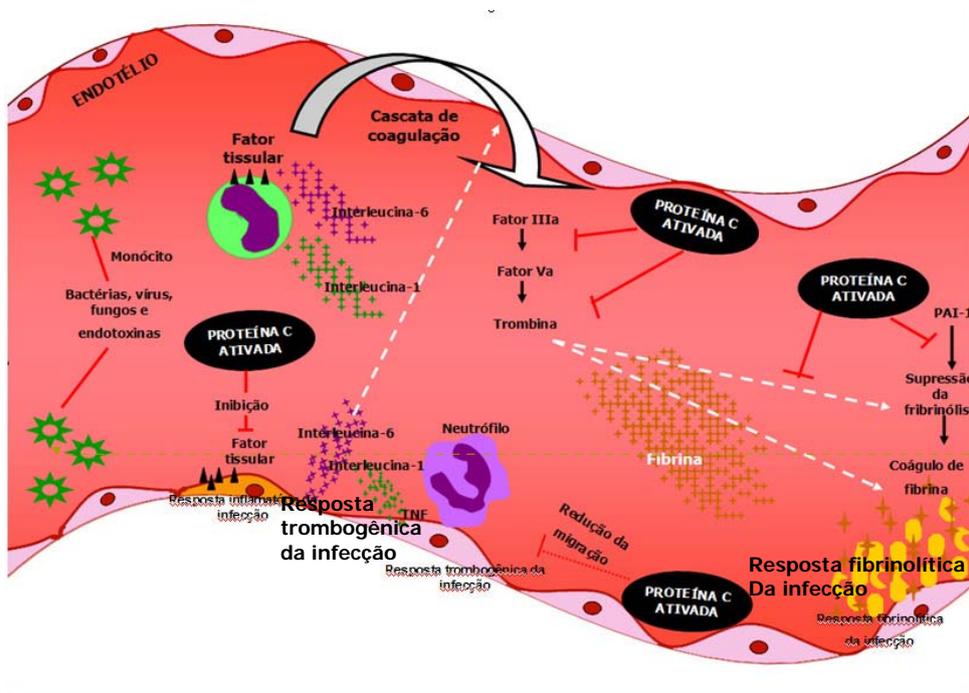
Excluído: t

Excluído: P

Excluído: ,

Excluído:

Excluído: (LIBBY)



Excluído: Resposta inflamatória da infecção

FIGURA 2 - Ações da proteína C-reativa ativada diante de sistema inflamatório, pró-coagulação e fibrinolítico. (Adaptado PROTÁZIO et al., 2005)

Excluído: frente ao

O desafio sistêmico com bactérias gram-negativas ou LPS induz em grandes respostas vasculares, incluindo o infiltrado de células inflamatórias nas paredes dos vasos, proliferação de músculo liso vascular, degeneração vascular gordurosa e coagulação intravascular. O LPS estimula a expressão das moléculas de adesão das células endoteliais e a secreção de IL-1, TNF- α e tromboxano, os

Excluído: Gram

quais resultam em agregação e adesão plaquetária, formação de células vacuolares rodeadas por lipídeos e depósitos de colesterol e ésteres de colesterol, artérias doentes manifestam grande quantidade de monócitos.

A expressão de moléculas de adesão resulta em aderência de monócitos e sua incorporação no interior das placas, onde se tornam carregados de colesterol. O LDL ativa monócitos a secretarem IL-1 e TNF- α , e o HDL suprime esses monócitos. Muitos investigadores têm concluído que infecções de origem desconhecida possam contribuir para aterogênese e doença cardiovasculares, podendo as infecções periodontais ser responsáveis por isso (PAGE, 1998).

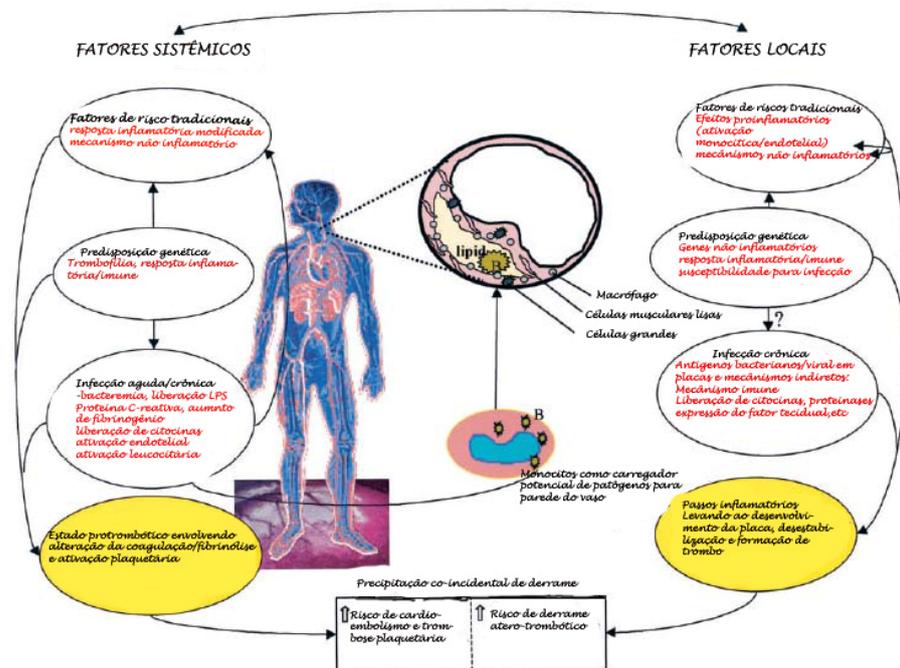
Excluído: eles

Excluído: ;

Excluído: e

Excluído: podem

Excluído: (PAGE 1998)¶



Excluído: (Vischow)

FIGURA 3 - Ação dos fatores dos níveis de homeostasia sistêmica e da parede vascular. Fatores de risco tradicionais e fatores locais interligados influenciando em efeitos trombóticos e ocorrência dos fatores múltiplos podem aumentar o risco do acidente vascular cerebral. (Adaptado de LINDSBERG; GRAU, 2003)

Excluído: um ao outro

Excluído: ,

O papel dos processos inflamatórios na aterosclerose, as infecções, além de terem sua ação localmente nos vasos, podem atuar a distância. Quando o

Excluído: à

sistema imunológico combate uma infecção, mediadores inflamatórios podem cair na corrente sanguínea e ser levados para lugares distantes. Essas substâncias são capazes de estimular os glóbulos brancos nas placas ateromatosas, levando assim ao crescimento ou ao rompimento das placas. Apenas em 15% dos casos de infarto do miocárdio, ou AVC, o crescimento da placa é responsável por si só pela interrupção do fluxo sanguíneo. No restante dos casos, os infartos ocorrem após o rompimento das placas, com a abertura da sua tampa fibrosa, levando à formação de um coágulo (LIBBY, 2002).

Excluído: sanguínea

Excluído: em

Excluído: sanguíneo,

Excluído: n

Excluído: (LIBBY)

2.6 CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

A associação entre a doença periodontal e doenças sistêmicas tem sido discutida na literatura, dentro do paradigma da Medicina Periodontal (Offenbacher) a partir da década de 70, quando Hendler, 1978, descreveu um caso de mediastinite necrosante, tendo como causa principal uma infecção bucal decorrente da periodontite.

Posteriormente, Ingram, 1978, descreveu a ocorrência de abscesso cerebral secundário à septicemia. Alguns achados bucais significantes de lesão periapical e infecção periodontal foram descritos, onde culturas de sangue indicaram presença de *Streptococcus*, sugerindo que a propagação das bactérias deu-se por via hematogênica, causando o abscesso cerebral.

Excluído: INGRAM¹³, 1978

Excluído: indo

Um dos primeiros trabalhos avaliando a correlação entre infecção bucal de origem periodontal e infarte isquêmico cerebral foi publicado por Syrjanen, em 1989. Em estudo controlado, envolvendo 40 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, com idade inferior a 50 anos, selecionados aleatoriamente, encontrou alta prevalência de infecção bucal em indivíduos do sexo masculino com AVC, relativamente ao grupo controle.

Excluído: LINDHE¹⁷, em 1985,

Excluído: o

Excluído: SYRJANEN²⁶, em 1989

Excluído: .

Andrews, em 1990, após revisão de relatos de literatura correlacionando casos de abscessos cerebrais a infecções de origem odontológica descreveu caso

Excluído: ¹

clínico de paciente do gênero masculino que apresentou abscesso cerebral após a extração dentária.

Grau et al., 1997, encontraram associações significativas entre derrame isquêmico, periodontite e lesões periapicais dissociando o Índice Dentário Total proposto por Mattila et al., em 1989, pela exclusão dos componentes relacionados à doença cárie, entretanto sem controlar outros fatores de risco como hábito de fumar, número de cigarros consumidos, obesidade e atividade física.

Excluído: GRAU⁹ et al., 1997

Excluído: ,

Excluído: (Mattila K, Rasi V, Valtonen V et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298: 779-82.)

Formatado: Português

Loesch, em 1998, em estudo transversal envolvendo 401 veteranos com idade média de 60 anos, demonstrou que várias condições dentárias/buciais poderiam estar significativamente correlacionadas com o diagnóstico de acidente vascular cerebral (AVC) quando incluída em modelo experimental para análise estatística bivariada, com a presença ou ausência de múltiplos fatores de risco para acidente vascular cerebral, não ocorrendo diferenças significantes em relação à prevalência de cárie e doença periodontal em pacientes com e sem AVC. O fluxo de fluido salivar estava inversamente correlacionado com o AVC em modelos multivariados. Condições dentárias também foram significativamente correlacionadas com o AVC. O índice de placa e os hábitos de higiene bucal, correlacionados à escovação, uso de fio dental e frequência estariam significativamente correlacionados com AVC. Muitos desses sujeitos necessitavam de ajuda para a higienização dentária por dificuldades na destreza manual decorrentes do AVC.

Excluído: ¹⁸

Excluído: t

Morrison et al., 1999, verificaram longitudinalmente a relação entre saúde bucal, e o risco de doenças coronarianas e cerebrovascular fatais em homens e mulheres de pacientes participantes de levantamento realizado entre 1970 e 1972. Foram incluídas no estudo 12.795 pessoas, examinadas clinicamente quanto a condições sistêmicas e odontológicas, fisicamente (exame antropométrico, avaliação da dieta) e em exames clínicos laboratoriais do sangue e urina. Aproximadamente 40% apresentaram gengivite leve ou severa, enquanto um quarto era edêntulo. Comparado aos indivíduos saudáveis periodontalmente, pacientes com gengivite leve (RR 1,54) ou severa (RR 2,15) apresentaram risco aumentado de DCC (doença cardíaca coronariana) fatal, associado ainda ao tabagismo, hipertensão arterial, nível sérico de colesterol total elevado e diabetes mellitus. O risco relativo para

periodontite foi mais baixo (RR 1,37), enquanto que a perda dentária representou um risco significativamente aumentado (RR 1,90).

Wu et al., 2000, realizaram um estudo comparativo para associação entre a doença periodontal inicial, incidência subsequente e a mortalidade por acidente vascular cerebral. Foram estudados, 9.962 adultos com idade entre 24 a 74 anos. A análise indicou que o risco de AVC tendeu a ser maior para periodontite do que para edentulismo, o que suporta a hipótese de patógenos periodontais como possível causa para a associação. Concluíram, assim, que periodontite está significativamente associada com risco do desenvolvimento do AVC, em particular, AVC-I.

Excluído: fize

Excluído: isquêmico

Em 2003, Desvarieux et al., investigaram se havia relação entre as medidas periodontais clínicas convencionais (profundidade de sondagem e nível de inserção) e a perda dentária em relação à presença de placas ateromatosas na artéria carótida. Para tanto, realizaram estudo prospectivo estratificado em 711 pacientes hispânicos, negros e brancos não hispânicos residentes em região pré-delimitada de Manhattan há pelo menos 3 meses, com idade mínima de 55 anos, sem história de AVC, infarto do miocárdio ou quaisquer outras condições sistêmicas no início do estudo. Foram avaliados o número de dentes presentes, frequência de escovação e uso do fio dental, coleta do fluido gengival na face mesial do último dente em cada quadrante, coleta de placa nos sítios méso-linguais dos dois últimos molares superiores e méso-vestibulares dos 2 últimos molares inferiores em cada quadrante, índice de placa dicotômico, profundidade de sondagem e recessão, exame de cárie e mobilidade dentária. A severidade da doença periodontal atual foi avaliada por meio de profundidade de sondagem ($\geq 3.5\text{mm}$ = doente), enquanto que a severidade de doença periodontal acumulada foi medida por meio da perda de inserção ($\geq 4\text{mm}$ = doente). A extensão da doença foi medida por meio da porcentagem de sítios que se enquadravam nos critérios acima. A perda dentária foi avaliada em quatro escalas: de 0-9, 10-19, 20-31 dentes perdidos ou desdentados totais. Foram investigadas ainda a presença de placas nas artérias carótidas e a espessura das mesmas em sistema de ultra-som de alta resolução nos planos longitudinal (vistas anterior, lateral e posterior) e transversal. As medidas máximas da espessura da artéria carótida foram realizadas na maior proeminência da placa de qualquer um dos 3 segmentos avaliados. A ausência de placa ateromatosa foi

anotada como zero. Na entrevista, foram investigadas a história médica, o exame neurológico e os exames laboratoriais e de sangue para identificação dos fatores de risco (hipertensão, diabetes, ataque isquêmico transitório, fumo, alcoolismo e condições cardíacas prévias), frequência da realização de atividades físicas e condições sociais (estado civil, número de amigos íntimos, contato social e número de membros na casa). A análise dos dados mostrou que 55% dos pacientes apresentavam placas ateromatosas, sendo 54% na artéria interna e 6% na artéria comum. A prevalência de placas ateromatosas foi maior em homens do que em mulheres, em brancos do que em melanodermas ou hispânicos. Quanto maior o número de dentes perdidos, maior era a severidade da doença periodontal dos dentes remanescentes, aumentando também a incidência de placas ateromatosas.

Zétola et al., 2001, realizaram análise epidemiológica de 164 pacientes com idade inferior a 50 anos em estudo retrospectivo de pacientes ambulatoriais que apresentaram AVC. A forma isquêmica foi diagnosticada em 141 (86%) dos pacientes com idade acima de 36 anos, da forma hemorrágica em 16 casos (9,7), enquanto que 7 pacientes apresentaram o AVC decorrente de trombose venosa. O principal fator de risco para AVCs isquêmicos foram eventos aterotrombóticos 48,22%, enquanto que a hipertensão arterial foi o principal fator de risco correlacionada aos casos de AVC hemorrágico. Entretanto, em 32% dos casos, o fator etiológico responsável pela ocorrência dos AVCs não pode se determinar.

Excluído: VHF

Joshiyura, 2002, investigaram a associação entre condições bucais e doenças sistêmicas através de levantamento bibliográfico, concluindo que, até o tempo presente, as condições bucais podem estar associadas com risco aumentado de AVC isquêmico e doença vascular.

Excluído: o

Excluído: Joshiyura, JASA 133, 2002

Excluído: ,

Segundo Cury et al., em 2003, a destruição periodontal associada a periodontite resultaria da interação entre infecção bacteriana e resposta do hospedeiro. A resposta imuno-inflamatória atua nos tecidos gengivais para proteger o indivíduo localmente e evitar que os microorganismos se disseminem sistematicamente ou invadam os tecidos adjacentes. Porém, bactérias e seus produtos podem invadir os tecidos periodontais e entrar na corrente sanguínea. Considerando a resposta local e sistêmica que ocorre na periodontite e também a invasão de patógenos periodontais na corrente sanguínea, suspeita-se de uma

Excluído: CURY⁶ et al, em 2003

Excluído: ,

Excluído: ,

Excluído: p

possível influência da periodontite na saúde sistêmica. Os resultados quanto à causa do AVC, segundo o autor, ainda são discutidos e controversos.

Janket, 2003, analisou os estudos publicados em literatura, com objetivo de fornecer um resumo quantitativo da doença periodontal como fator de risco para doença cardiovascular. No estudo, quatro pesquisas foram incluídas e extraídas, independentemente, os riscos relativos (RR) de cada estudo, avaliando o grau de ajuste misturado. Como resultado, os riscos relativos de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença periodontal foram de 1,19% quando comparado com os pacientes que não apresentavam doença periodontal. Na análise estratificada, para indivíduos de 65 anos, os riscos relativos foram de 2,85%. Como resultado, a doença periodontal parece estar associada com 19% de aumento de risco futuro para as doenças cardiovasculares. Esse aumento do risco é mais proeminente (44%) em pessoas com idade de 65 anos. Embora o incremento do risco entre sujeitos com e sem doença periodontal na população geral seja modesto, por volta de 20% das causas aproximando 40% da população que apresentaram doença periodontal, esse modesto aumento poderia representar impacto moderado na saúde pública.

Excluído: 14

Excluído: os

Excluído: ,

Excluído: os riscos relativos de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença periodontal foi

Excluído: t

Excluído: para

Excluído: a

Excluído: t

Casanova, em 2003, citou, que a doença periodontal poderia agravar outras condições sistêmicas, como a diabetes, visto que toda a infecção dificulta a manutenção dos níveis de insulina. Salientou, ainda, que a doença periodontal apresentaria relação direta com doenças cardíacas, pois microorganismos periodontopatogênicos teriam capacidade de romper a capa fibrosa da placa do ateroma, gerando a formação do trombo, tendo como consequência um infarto, angina ou AVC.

Excluído: 4

Excluído: a

Elter et al., em 2003, investigaram a possível associação entre periodontite ou edentulismo e derrame e/ou ataque isquêmico transitório (TIA) em estudos de risco de arteriosclerose em comunidades, analisando a etiologia, a história natural de arteriosclerose e doença clínica cardiovascular em quatro comunidades dos Estados Unidos. Foram avaliados periodontalmente 6.436 pessoas, as quais também foram analisadas quanto à determinação de AVC e TIA. Não foram encontradas associações independentes entre AVC (sozinho) e perda de inserção. Morbidade e sobrevivência ao AVC podem ter resultado na inclusão de

Excluído: Elter et al., 2003

Excluído: os autores

Excluído: m

Excluído: s

peessoas com doença periodontal menos extensa, gerando tendências na associação. Embora TIA e AVC compartilhem uma etiologia comum para arteriosclerose, TIA não resulta em morbidade persistente. Assim, qualquer relação entre periodontite e TIA seria menos suscetível e tendencioso.

Joshiyura et al., 2003, avaliaram a doença periodontal e a perda dental como fatores de risco para AVC isquêmico. O estudo consistiu de 41.380 homens livres de doença cardiovascular e diabetes. Durante 12 anos de acompanhamento, a incidência de derrame foi verificada e sub-classificada pelo uso da história médica, registros médicos, exames de imagem. Os resultados sugerem que doença periodontal inicial e perda dentária podem estar associadas com risco aumentado de AVC isquêmico. Quando se avaliou a doença periodontal como uma história cumulativa, ao longo do período de acompanhamento, o risco foi similar (RR = 1,35 *versus* 1,33). A doença periodontal e a perda dentária podem estar associadas com risco, aumentado de AVC isquêmico.

Excluído: H

Os autores Lindsberg e Grau, 2003, resumizam o conhecimento atual sobre o papel da inflamação e da infecção na patogênese do AVC isquêmico e, devido à inter-relação entre os assuntos, também revisam os mecanismos da desordem inflamatória dos vasos como uma via patogênica da aterosclerose e do AVC. Começando pela presença contínua ou ocasional de células inflamatórias no sistema vascular cerebral, estímulos que não são atualmente nem claramente definidos levam à ativação do endotélio dos microvasos cerebrais ou artérias intra ou extra cranianas. Fatores de risco de longa duração e doenças infecciosas crônicas, possivelmente em conjunto com predisposições genéticas, podem levar à ativação gradual das células mononucleares circulantes e sua entrada nos locais perivascular/subendotelial, agravando os efeitos pró-inflamatórios e pró-coagulantes nas células endoteliais (DIAZ; SEMPERE, 2004, JOHNSON; GUTHMILLER, 2007). Entretanto, critérios mais gerais para causalidade ainda estão insuficientemente preenchidos, e o papel da infecção crônica e o da inflamação na patogênese do AVC ainda não está completamente definido.

Excluído: ;

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: a

Pussinen et al., 2004, num estudo de caso-controle investigou os níveis séricos elevados de anticorpos dos principais patógenos periodontais e a associação com AVC durante um acompanhamento de 13 anos, do qual participaram 6.590

Formatado: Fonte: Não Itálico

Excluído: n

Excluído: total foram

indivíduos com idade entre 45 a 64 anos .Um dos fatores de virulência bacteriana por trás das propriedades aterogênicas do *Aa* e do *Pg* pode ser o lipopolissacarídeo (LDL), o qual ativa macrófagos e induz sua conversão em células vacuolares.

Concluindo, esse estudo prospectivo forneceu a primeira evidência sorológica de que uma infecção crônica causada por patógenos periodontais *A.a.* e *P.g.* está associada com incidência de AVC.

Excluído: Em conclusão

Excluído: o presente

Excluído: ão

Grau et al., 2004, realizaram um estudo caso-controle, incluindo exame clínico e radiográfico completo dos tecidos bucais duros e moles, a fim de investigar se a doença periodontal estava independentemente associada com AVC isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório em geral e com seus subtipos etiológicos. Foram investigados 303 pacientes hospitalizados, com isquemia cerebral aguda, 300 controles da população geral (populacionais) e 168 controles hospitalares, com idade entre 18 e 75 anos, concluindo que a doença periodontal está significativamente associada com isquemia cerebral. A gengivite e a periodontite são condições passíveis de tratamento e de prevenção. Portanto, sua identificação como fatores de risco de AVC, teriam um impacto maior na prevenção, porém requer estudos.

Excluído: o que requer estudos adicionais,

Söder et al., em 2005, buscaram determinar o papel da periodontite no desenvolvimento da aterosclerose por meio da avaliação prospectiva do relacionamento entre doença periodontal e sinais subclínicos de aterosclerose, em 3.273 pacientes de 30 a 40 anos de idade com doença periodontal documentada de pelo menos 16 anos de duração. A correta seqüência temporal e o poder da associação observados, sugerem uma ligação causal entre doença periodontal e processo aterosclerótico em sua fase inicial,,o que poderia criar uma base para medidas profiláticas.

Excluído: a

Excluído: ,

Excluído: . Isso

Excluído: ,do ponto de vista de prevalência da aterosclerose.

Kozarov et al., em 2006, relacionaram as implicações sistêmicas da doença, em particular, à presença da bactéria nos tecidos endoteliais. *Dois grupos* de indivíduos foram usados como fonte de tecidos ateromatosos. O grupo A consistiu de 120 amostras de 20 indivíduos jovens (11 do sexo masculino e 9 do feminino, seis amostras por indivíduo, média de idade 26.8 ± 8.2 anos). Constataram que os números obtidos fornecem evidência de que o DNA bacteriano encontrado em ateromas não se deve a uma contaminação de sangue bacterêmico nos canais

Excluído: Kozarov

Excluído: 2005,

Excluído: à

Excluído: é

Excluído: ido

vasculares ou material hemorrágico. Os números estão de acordo com recentes achados, demonstrando a presença de consórcios polimicrobiais nas células epiteliais bucais. Além disto, os dados confirmam observações de bactérias periodontais invasivas vivas em placa ateromatosa. Notavelmente, as bactérias que foram visualizadas naquele estudo, a *P. gingivalis* e a *A.a.*, estavam entre as mais prevalentes bactérias periodontais, em placas. Continua havendo evidência de que as bactérias bucais podem ser encontradas, freqüentemente, nas lesões ateroscleróticas, sendo a prevalência e a proporção mais altas em pacientes idosos. Os números de bactérias demonstram sua associação com o tecido e não com o sangue vascular. *A. C. pneumoniae* é um pequeno componente da população bacteriana e o PCR em tempo real é um método apropriado para a detecção e quantificação de espécies bacterianas nesses tecidos.

Excluído: a

Excluído: r

Excluído: achadas

Excluído: são

Excluído: o

Excluído: ,

Excluído: o

Excluído: ,

Excluído: a

Excluído: t

Desvarieux et al., 2005, em estudo longitudinal de 1.056 pacientes escolhidos aleatoriamente, investigaram os microorganismos na espessura íntima-média carotídea correlacionando-os com as bactérias do periodonto, especificamente com organismos associados de forma causal com doença periodontal, e a dominância bacteriana desses organismos causais em relação a outras bactérias atuantes na doença periodontal. Concluíram que esse estudo fornece a primeira evidência direta de um possível papel das bactérias periodontopatogênicas na formação da aterosclerose.

Excluído: ,

Excluído: (IMTc)

Excluído: ;

Excluído: ,

Excluído: ;

Excluído: t

2.7 CONTROLE DE PLACA DENTOMICROBIANA PROFISSIONAL E PESSOAL: ASPECTOS RELEVANTES RELATIVOS À PREVENÇÃO

O controle de manutenção permite manter a saúde periodontal sem inflamação aparente, e isso se deve ao fato de o controle do profissional ser eficiente na preservação da higiene bucal. Entretanto, o controle de placa deve ser conseguido de forma eficaz pelo próprio paciente, considerando que a taxa de *compliance*, ou seja, cooperação do paciente com o tratamento mediado por seu comparecimento às visitas de retorno às consultas agendadas, é baixa. Para tanto, o paciente deve apresentar a gengiva saudável com sulco raso (até 2mm), pois

Excluído: ,

Excluído:

Excluído: t

sítios com bolsas periodontais tornam-se mais difíceis de higienizar e atuam como reservatório para a translocação de bactérias para outros sítios da cavidade bucal, ainda não afetados pelo processo de doença periodontal. Idealmente, a manutenção de saúde bucal se dá por meio da presença de faixa adequada de gengiva ceratinizada (PASSANEZI et al., 1998, PASSANEZI; SANT'ANA, 1999).

Excluído: Se possível com uma faixa adequada de gengiva ceratinizada, eficácia na

Excluído: (PASSANEZI)¶

Excluído: JR.⁸²,

Wilson, em 1996, ao avaliar o papel da cooperação dos pacientes com terapia periodontal, ressaltou que, mesmo nos estudos mais otimistas, a taxa de adesão completa aos métodos de higiene propostos foi menor que 50%. Pacientes em programas baseados nas universidades mostraram taxa de não-adesão entre 11 e 45%, enquanto em consultórios periodontais privados a adesão completa é vista em somente 1/3 dos pacientes ou menos.

Novaes e Novaes Jr., em 1999, avaliaram durante 5 anos 874 pacientes que receberam tratamento periodontal, cirúrgico e não-cirúrgico. Os resultados obtidos mostraram que 46,8% de pacientes participaram da terapia periodontal de suporte. Num segundo momento, esses autores, em 2001, acompanhando os mesmos 874 pacientes, por 10 anos, avaliaram a relação entre idade, sexo, tratamento cirúrgico e não-cirúrgico. Encontraram, no grupo cirúrgico, que 43,9% dos pacientes não retornaram à clínica para as visitas de manutenção, enquanto no grupo não-cirúrgico essa taxa subiu para 53,2%, o que talvez sugerisse uma maior conscientização do problema de saúde periodontal do paciente submetido à cirurgia.

Excluído: NOVAES JR.; NOVAES JR.

Excluído: t

Excluído: este

Excluído: t

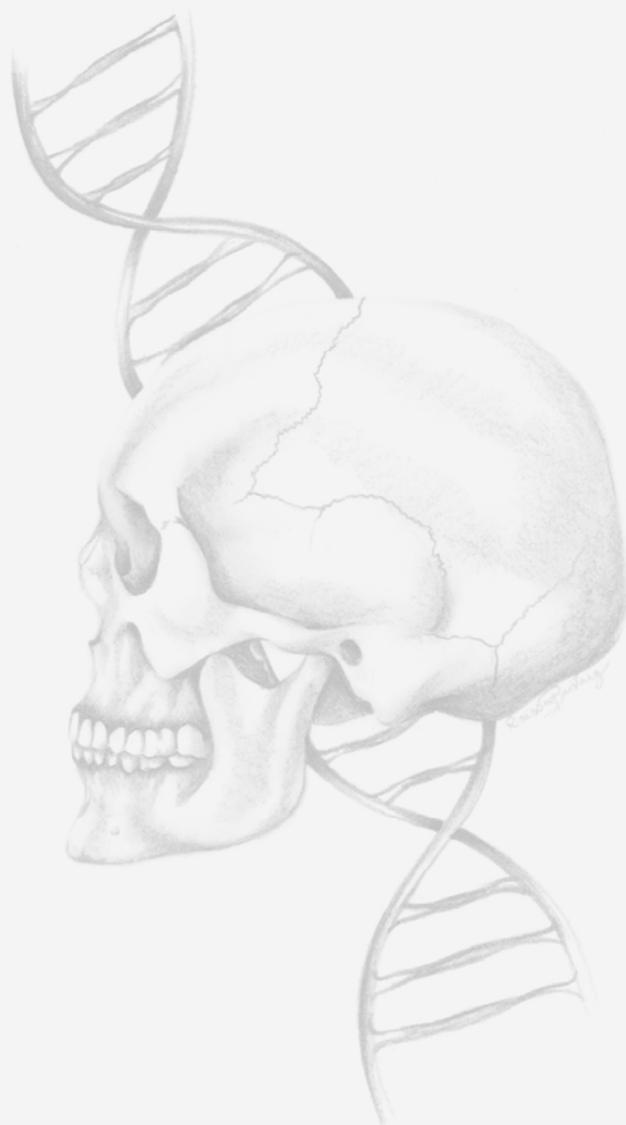
O papel preventivo do tratamento periodontal no desenvolvimento de doenças sistêmicas ficou mais evidenciado recentemente, em estudos envolvendo mulheres grávidas (DAVENPORT et al., 1998). Em 2002, López et al., avaliaram 400 mulheres grávidas de 18 a 35 anos de idade, que receberam tratamento periodontal antes da 28ª semana de gestação (n=200) ou que receberam tratamento periodontal após o parto (n=200). Os resultados mostraram que a incidência de parto prematuro (<37 semanas) ou baixo peso ao nascimento (<2,500 Kg) foi significativamente menor (p=0,001) no grupo que recebeu tratamento periodontal durante o pré-natal (1,84%) do que no grupo que recebeu tratamento periodontal pós-parto (10,11%), sugerindo que o tratamento periodontal durante a gestação atuaria de forma importante na prevenção de parto prematuro e baixo peso ao nascimento. Estudo posterior desses autores, envolvendo 870 pacientes de 18 a 42

Formatado: Português

Formatado: Português

anos de idade, mostrou que pacientes com gengivite durante a gestação apresentavam maior risco de ocorrência de parto prematuro e nascimento de bebês de baixo peso do que pacientes com doença periodontal que receberam tratamento durante o pré-natal (6,71% x 2,14%, OR=3.26, p=0.0009), mesmo após ajuste para outras variáveis de influência (OR=2.76, p=0.008) (LÓPEZ et al., 2005).

Recentemente, Gazolla et al., em 2007, demonstraram que a incidência de parto prematuro e/ou baixo peso ao nascimento foi significativamente maior (p=0,001) em mulheres com doença periodontal não tratada (79%) do que em mulheres com doença periodontal que receberam tratamento periodontal durante a gestação (7,5%) ou mulheres periodontalmente saudáveis (4,1%), sugerindo mais uma vez o papel do tratamento periodontal na prevenção de outros problemas sistêmicos.



3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste estudo são: avaliar a possível influência da doença periodontal na ocorrência de acidentes vasculares cerebrais, por meio da avaliação (1) da prevalência de doença periodontal em pacientes com e sem história de AVC, (2) da correlação entre os diferentes parâmetros clínicos periodontais e a ocorrência de AVC na população estudada, (3) da identificação e quantificação dos patógenos periodontais *A.actinomycescomitans* e *P.gingivalis* na microbiota subgengival de pacientes com e sem história de AVC.

Formatado: Justificado, Espaçamento entre linhas: 1,5 linha, Tabulações: 0,95 cm, À esquerda

Excluído: .

Formatado: Fonte: Não Negrito

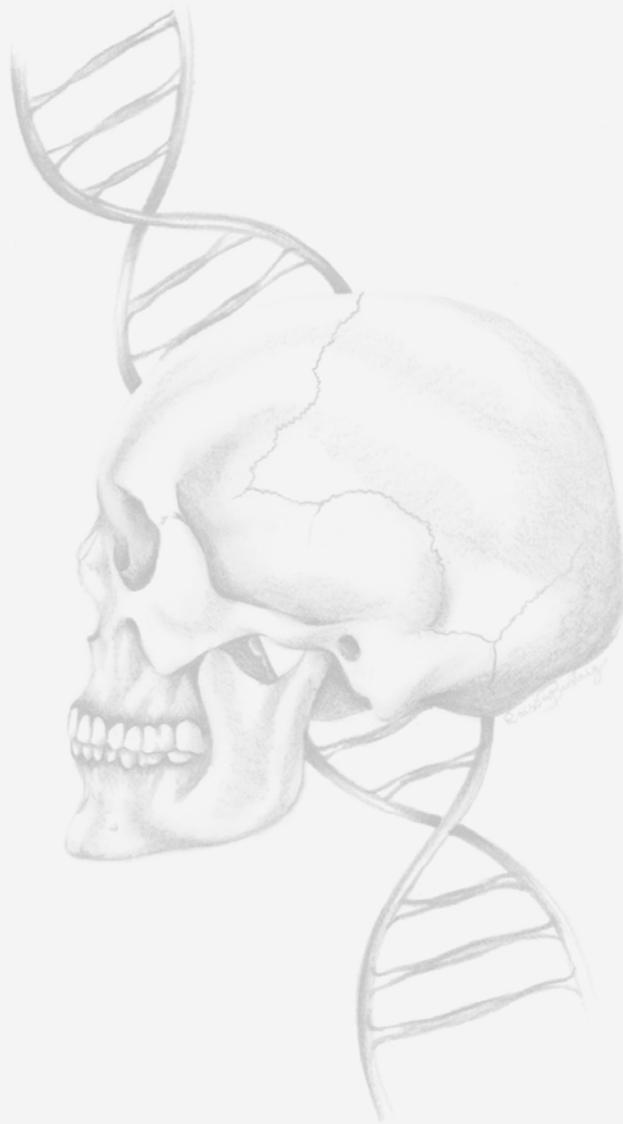
Excluído: ¶
¶
¶

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm, Primeira linha: 2 cm, Espaço Depois de: 12 pt

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Justificado



4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

Formatado: Justificado,
Espaçamento entre linhas: 1,5
linha, Tabulações: 0,95 cm, À
esquerda

Excluído: .

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes participantes deste estudo foram selecionados nas dependências do Setor Neurológico e da Unidade Intensiva de Terapia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão, Santa Catarina, após leitura da Carta de Informação ao Paciente e após Consentimento Livre e Esclarecido da família do paciente, e na população da cidade de Bauru, também após a leitura da Carta de Informação e da livre aceitação pelos pacientes (Apêndice A e B). O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão, Santa Catarina, pertencente ao Conselho Regional de Medicina de Santa Catarina, tendo sido aprovado (Anexo A e B).

Excluído: .



FIGURA 4 - Hospital Nossa Senhora da Conceição - UTI

Foram selecionados para este estudo 80 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 30-80 anos, divididos em dois grupos.

Excluído: 65

O grupo experimental foi composto por 20 pacientes selecionados aleatoriamente no Setor de Neurocirurgia e Unidade Intensiva de Terapia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (Tubarão, Santa Catarina), no período de janeiro a dezembro de 2006. Para inclusão neste grupo, os pacientes deveriam apresentar acidente vascular cerebral isquêmico (AVC-I) ou hemorrágico (AVC-H) diagnosticado, internados há menos de quatro dias, não ser desdentados totais e com consentimento da família ou responsável pelo paciente.

Excluído: em

O grupo controle foi composto por 60 pacientes provenientes da amostra populacional da cidade de Bauru que procuraram tratamento odontológico junto à Clínica Restauradora da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, no período compreendido entre janeiro e dezembro de 2006. Foram incluídos, na amostra, pacientes sem história prévia ou presente de AVC, com idade entre 30-80 anos de idade e excluídos dela os pacientes com idade inferior a 30 e superior a 80 anos, mulheres grávidas, desdentados totais e pacientes com história prévia de AVC.

Excluído: composto

Excluído: estava

Excluído: 65

Excluído: da amostra

Excluído: 65

Excluído: passada

Excluído: Todos os pacientes ou seus responsáveis responderam a questionário de saúde que investigou possíveis fatores de risco para a ocorrência de AVC, tais como predisposição genética, fumo, alterações sistêmicas, hipertensão arterial, problemas cardiovasculares e diabetes, entre outros. A anamnese foi realizada para esclarecer dados relativos à história médica pregressa e atual do paciente, conforme demonstrado no Anexo 1.

4.2 ANAMNESE E EXAME CLÍNICO

Previamente à coleta de dados, todos os pacientes ou seus responsáveis responderam a questionário de saúde que investigou possíveis fatores de risco para a ocorrência de AVC, tais como predisposição genética, fumo, alterações sistêmicas, hipertensão arterial, problemas cardiovasculares e diabetes, entre outros. A anamnese foi realizada para esclarecer dados relativos à história médica pregressa e atual do paciente, conforme demonstrado no apêndice C.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 2 cm, Espaço Depois de: 12 pt, Espaçamento entre linhas: 1,5 linha

Os pacientes foram periodontalmente avaliados por examinador único quanto às medidas de profundidade de sondagem (distância da margem gengival ao fundo do sulco ou da bolsa), índice gengival modificado proposto por Ainamo; Bay, 1975, que identifica a presença 1 ou ausência 2 de sangramento à sondagem até 10 segundos após a remoção da sonda do sulco gengival, e índice dicotômico de placa (ausência 2 ou presença 1). Embora todos os dentes da cavidade bucal tenham sido examinados, foram anotados apenas os dados relativos ao dente que

Formatado: Fonte: Não Itálico, Português (Brasil)

apresentasse a maior profundidade de sondagem em cada sextante, baseado no modelo proposto para o índice CPITN, no entanto considerando medidas milimétricas (Apêndice D).

4.3 COLETA DAS AMOSTRAS DE PLACA SUBGENGIVAL

Posteriormente ao exame clínico, foram coletados DNA bacteriano do fluido subgengival dos dois sítios que apresentaram a maior profundidade de sondagem de cada paciente dos grupos teste e controle. A coleta do fluido subgengival foi feita por meio da introdução de tiras de papel absorvente (PerioPaper), segundo metodologia proposta por Löe; Silness, 1963. Brevemente, após isolamento da área com rolos de algodão, secagem da área com ar e manutenção da área sem saliva por meio do emprego de sugador a vácuo, a tira de papel absorvente foi introduzida no sulco gengival até a base da bolsa, onde foi mantida por 1 minuto.

Excluído: O exame de profundidade de sondagem foi realizado em todos os sítios da cavidade bucal. Entretanto, para análise dos dados, diante da dificuldade de obtenção e anotação de todas as medidas dos pacientes internados na UTI e no Setor Neurológico do hospital, foram considerados para análise apenas os seis sítios (mésio-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, centro da face lingual e disto-lingual) do dente que apresentou a maior profundidade de sondagem em cada sextante da cavidade bucal.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 2 cm, Espaço Depois de: 12 pt, Espaçamento entre linhas: 1,5 linha

Formatado: Cor da fonte: Automática

Formatado: Estilo2, À esquerda, Recuo: Primeira linha: 0 cm, Espaçamento entre linhas: simples

Excluído: 5 µL

Excluído: e

Excluído: í

Excluído: Löe, Holm-Pedersen.¹⁵

Excluído:

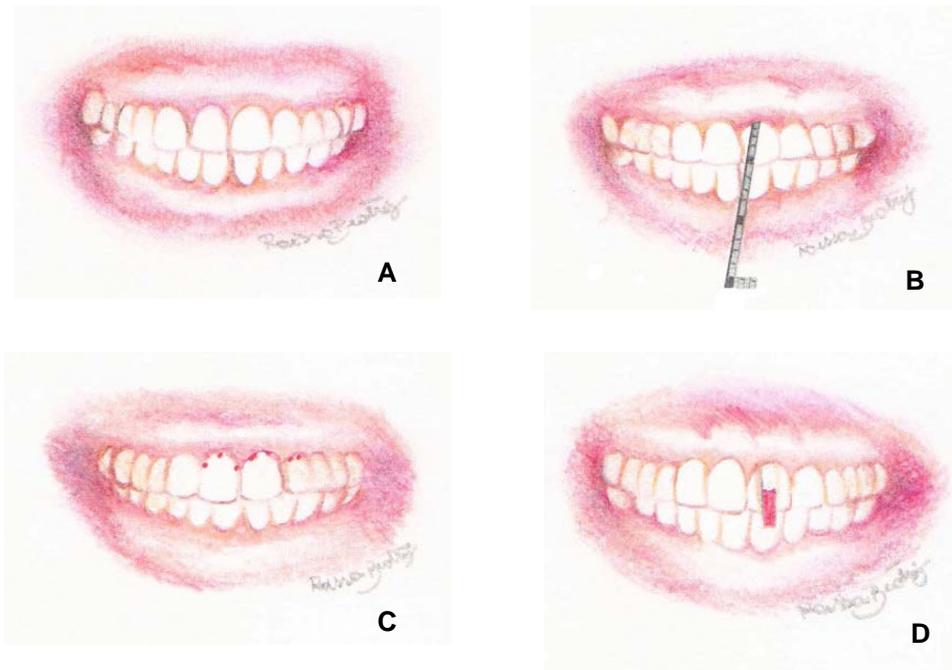


FIGURA 5 -Análise periodontal e coleta do fluido subgingival. **(A)**. Índice dicotômico de placa; **(B)**. Profundidade de sondagem; **(C)**. Índice gengival; **(D)**. Coleta do fluido subgingival com auxílio do PerioPaper

Formatados: Marcadores e numeração

Excluído: periopaper

Após a coleta, o material foi armazenado em tubo plástico Hot start estéril em água destilada e imediatamente estocado em freezer a -20°C até o momento da extração do DNA das amostras obtidas, para identificação e quantificação das bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* por meio de PCR convencional e em tempo real.

Excluído: (eppendorf)

Excluído: a

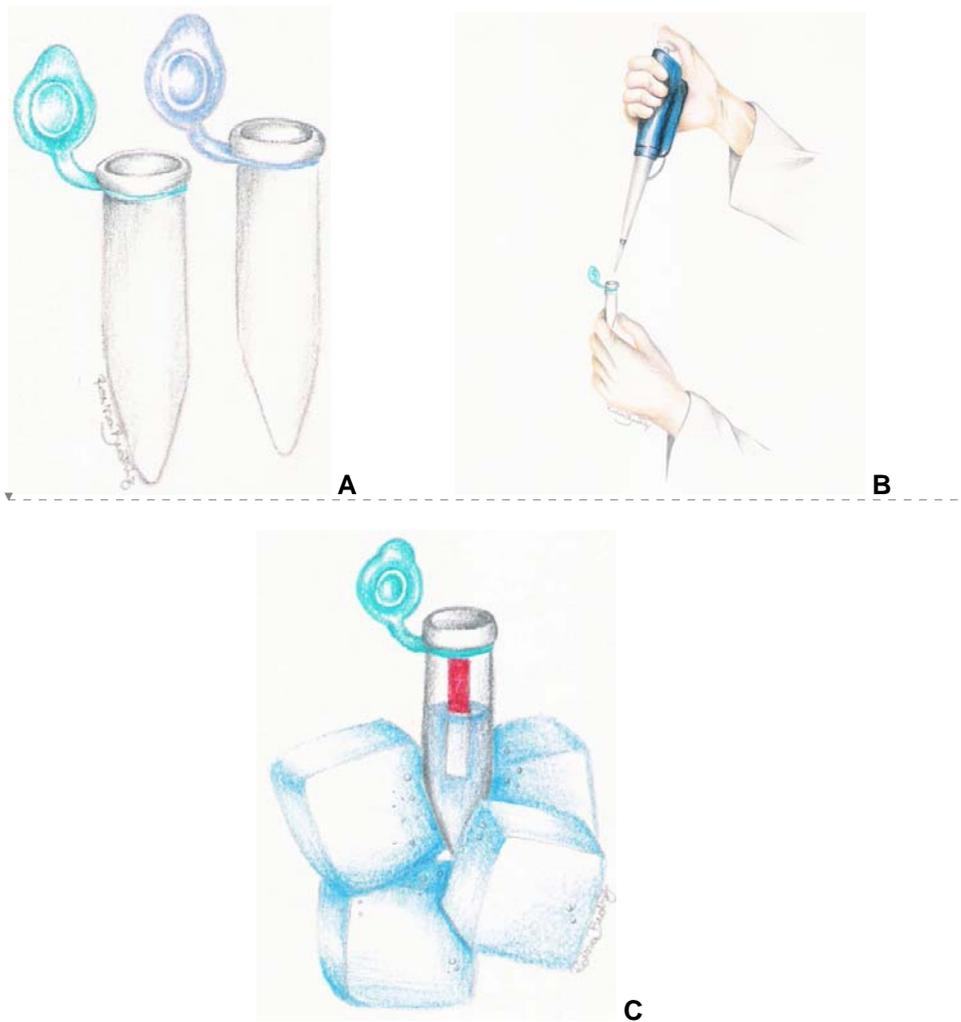


FIGURA 6 - Armazenamento das amostras de fluido subgengival. **(A)**. Tubo de microcentrifuga; **(B)**. Pipetar 1 µL de água destilada; **(C)** Armazenamento a -20°C

4.4 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE *A. actinomycetemcomitans* E *P. gingivalis*

Os procedimentos laboratoriais para PCR foram realizados nos laboratórios das Disciplinas de Farmacologia e de Histologia do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru- USP, de acordo com a técnica descrita por Umeda et al., 1998. As amostras de 0,5 µL de fluido

Excluído: Umeda et al.²⁵ (1998)

subgingival foram primeiramente descongeladas em gelo picado, que encontravam-se diluídas em água destilada estéril na proporção de 1:2, após o descongelamento os tubos foram homogeneizados no agitador tipo Vortex por 30s e o PerioPaper foi removido de todas as amostras. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 10.000 x g a 4° C durante 5 minutos numa microcentrifuga refrigerada (Heraeus Biofuge 15R, Heraeus Equipment Ltd, Brentwood, UK).

Excluído: periopaper

Excluído: a 4° C.

O pellet resultante foi lavado 4 vezes em 500 µl soro fisiológico para cada amostra. O sobrenadante foi novamente descartado, e o “pellet” suspenso em 50 µL de água livre de DNase e RNase (Qiagen gmbH, Hilden, Alemanha) e 50 µL de InstaGene Matrix (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, EUA). Em seguida, o conteúdo deste tubo foi transferido para um tubo de microcentrifuga estéril de 0,5 ml e incubado a 56° C por 30 minutos em termociclador (Progene, Techne, Cambridge, UK). As amostras foram novamente homogeneizadas e fervidas durante 10 minutos para obtenção de DNA. Após nova centrifugação (10.000 x g por 3 minutos) para remover células não lisadas e restos celulares, 100 µL do sobrenadante foram pipetados para um novo tubo de microcentrifuga estéril para posterior análise por PCR.

Excluído: .

Excluído: USA

Excluído: L

Excluído: de tamanho grande

Para a PCR convencional, foram usados 10 µL do sobrenadante resultante. As condições básicas de ciclagem térmica da reação de PCR para detecção de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, conforme ilustrado na Figura 7, foram de 30 ciclos de 1 minuto a 94°C para desnaturação, 1 minuto a 55°C para anelamento dos primers às fitas do cDNA do *A. actinomycetemcomitans* e de 60°C para o *P.gingivalis* e 2 minutos a 72°C de extensão, acrescidos de um passo de extensão final de 7 minutos a 72°C, com os primers específicos na concentração de 0,4µM (Tabela 1). Todas as reações foram realizadas num volume de 50 µL em tubos Hot start com os seguintes reagentes: 20pmol (0.4 µM) de cada primer (sense e anti-sense para cada alvo; Tabela 1), tampão para PCR (concentrações finais: Tris-HCL 20mM ph 8,4; KCL 50mM e MgCl₂ 1,5mM), dNTPs 0,2mM e 2,5 U de Taq DNA polimerase (Go Taq® DNA Polymerase, Promega Belo Horizonte-MG).

Formatado: Recuo: Primeira linha: 2 cm, Espaço Depois de: 12 pt, Espaçamento entre linhas: 1,5 linha

Excluído: ²⁰

Excluído:

Formatado: Português

Formatado: Fonte: Negrito, Português (Brasil)

Excluído: O processo de ciclagem térmica para as bactérias

Excluído: 4

Excluído: dos primers às fitas do cDNA

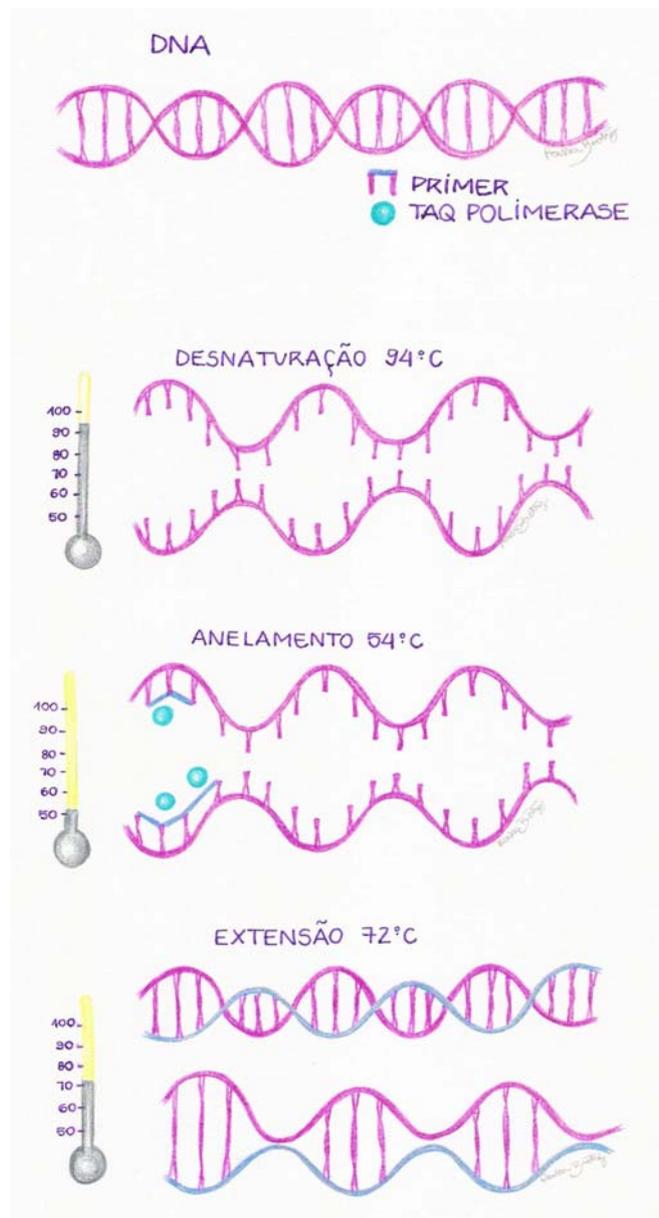


FIGURA 7 - Condições básicas da reação de PCR

TABELA 1 - Processo de ciclagem térmica para *A. actinomycetemcomitans* e *P.gingivalis*

	SENSE	ANTISENSE	tA °C	bp
<i>A.a.</i>	ATGCCAACTTGACGTAAAT	AAACCCATCTCTGAGTTCTTCTTC	60	557
<i>P.g.</i>	AGGCAGCTTGCCATACTGCG	ACTGTTAGCAACTACCGATGT	59	127

tA- temperatura de anelamento e bp- tamanho em pares de base de amplificação.

Como controles positivos das reações de amplificação, foram utilizadas amostras de DNA proveniente de cultura de *A. actinomycetemcomitans* e *P.gingivalis*. Uma amostra negativa (água) foi submetida à reação com cada par das seqüências dos primers utilizados. Os produtos da PCR foram analisados por meio de uma eletroforese horizontal em gel de agarose a 2,0%.

Para o preparo do gel, foram utilizados 40 ml de solução tamponada composta por Trisma base, ácido bórico e EDTA (TBE 1x), 0,8 g de agarose e 2 µL de brometo de etídio (0,5 µg/ml). Montou-se, então, o sistema de eletroforese horizontal (Loccus biotecnologia, São Paulo, SP, Brasil), no qual a mistura foi despejada e o pente adicionado. Após a polimerização do gel (aproximadamente 30 minutos), o pente foi retirado e o gel coberto com tampão para eletroforese.

Em seguida, iniciou-se o carregamento do gel com uma alíquota de 9 µL do produto da reação/PCR, acrescida de 1,8 µL de tampão de carregamento (azul de bromofenol e glicerol). Em uma das extremidades do gel, também foi utilizada uma alíquota de 1 µL de padrão de peso molecular 100pb, acrescida de 1,8 µL de tampão de carregamento e 8 µL de água destilada estéril. A eletroforese foi realizada com a aplicação de corrente de 200 V durante 2 horas.

Após a eletroforese, o gel de agarose foi colocado sobre um transiluminador ultravioleta (T 2202, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), realizando-se, imediatamente, a fotodocumentação para registro da presença de produtos amplificados de tamanhos antecipados. O peso molecular dos produtos da PCR foi determinado pela comparação com um marcador de peso molecular de 100 pb (Gibco/BRL).

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: 10 pt, Itálico, Português (Brasil)

Formatado: Fonte: 10 pt, Português (Brasil)

Formatado: Fonte: 10 pt, Português (Brasil)

Formatado: Fonte: 10 pt, Português (Brasil), Versalete

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Fonte: Itálico

Formatado: Fonte: 10 pt, Itálico

Formatado: Fonte: 10 pt, Itálico

Excluído: s

Excluído: 7

Excluído: ão

Excluído: i

Excluído: o

Excluído: uma

Excluído: A.a.

Excluído: P.g.

Excluído: L

Excluído: g

Excluído: L

Excluído: despejou-se

Excluído: adicionou-se

Excluído: .

Excluído: (TBE 1x)

Excluído: .

Excluído: de cada amostra submetida à

Excluído:

Excluído: USA

Para a quantificação de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, foram empregadas reações de PCR em tempo real, nas quais foram utilizados 12,5µl do reagente SYBRGreen Master Mix (Invitrogen), 5µl da solução de DNA bacteriano, 4µl de água MiliQ tratada com DEPC e 1µl da solução contendo cada primer (Tabela 1). A reação compreende basicamente de um ciclo convencional (Tabela 1), além de um ciclo final de vinte minutos, com temperatura crescente de 60 a 95°C, empregada para a obtenção de uma curva de dissociação dos produtos da reação, utilizada para a análise da especificidade de amplificação. As reações de PCR e RealTimePCR (RT-PCR) para detecção e quantificação de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* foram otimizadas com relação às concentrações ideais de cada par de primers e temperatura de anelamento, de modo a maximizar a eficiência e a especificidade de amplificação. Durante a padronização, os produtos de amplificação também foram submetidos à eletroforese em agarose. Os resultados foram analisados com base no valor de Ct (cycle threshold – ou ciclo limiar), como previamente descrito, o cálculo da quantidade bacteriana nas amostras, os valores de ct obtidos foram comparados aos de uma curva padrão, constituída por amostras de cultura de *P.gingivalis* com concentração de DNA equivalente a 0,001 a 1×10^9 bactérias. A reação de PCR em tempo real foi positiva para amostras contendo 1 a 1×10^9 , corrigidos para o total de DNA das amostras. Durante a padronização, os produtos de amplificação também foram submetidos a eletroforese em gel de agarose e analisados quanto a sua especificidade através da análise no gel (análise do tamanho do fragmento de amplificação em comparação a padrões de peso molecular, e análise da presença ou ausência de bandas inespecíficas). (GARLET et al., 2006)

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA), teste de Tukey, teste de correlação de Pearson, teste “t” de Student, teste de Mann-Whitney, teste do Qui-Quadrado e “Odds Ratio” para avaliar as diferentes correlações entre os diferentes parâmetros clínicos periodontais com AVC e os

Excluído: ¶

Excluído: Applied Biosystems

Excluído: 2 minutos a 50°C, 10 minutos a 95°C, e quarenta ciclos de 15 segundos a 95°C e 1 minuto a 60°C

Excluído:

Excluído:

Excluído: .

Excluído: Para a normalização dos valores de expressão de DNA de *A. actinomycetemcomitans*, foram utilizados os valores do peso referente ao fluido subgingival coletado. Assim como descrito para as análises de expressão gênica, as reações de PCR e RealTimePCR (RT-PCR) para detecção e quantificação de *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* foram otimizadas com relação às concentrações ideais de cada par de primers e temperatura de anelamento, de modo a maximizar a eficiência e a especificidade de amplificação. Durante a padronização, os produtos de ¶ amplificação também foram submetidos à eletroforese em gel de poliacrilamida 6%, corados com nitrato de prata 0.2% diluído em água bidestilada e analisados quanto a sua especificidade através da análise no gel (análise do tamanho do fragmento de amplificação em comparação a padrões de peso molecular, e análise da presença ou ausência de bandas inespecíficas)

Formatado: Sobrescrito

Formatado: Fonte: Itálico, Sobrescrito

Formatado: Sobrescrito

Formatado: Fonte: Itálico, Sobrescrito

Formatado: Sobrescrito

Formatado: Português (Brasil), Sobrescrito

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, Português (Brasil)

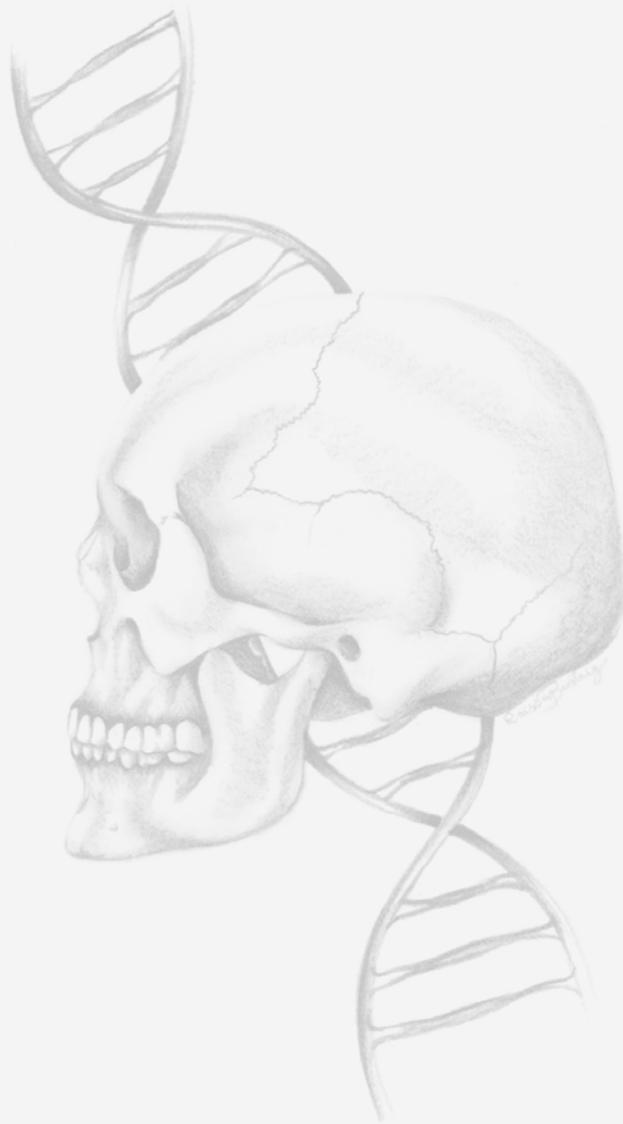
Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, Português (Brasil)

Excluído: 7.

Excluído: teste de

Excluído: o

resultados obtidos pelo PCR convencional e PCR em tempo-real, com nível de confiança de 95%.



5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Formatado: Justificado,
Espaçamento entre linhas: 1,5
linha, Tabulações: 0,95 cm, À
esquerda

Excluído: .

O grupo teste constituiu-se de 20 pacientes, sendo 12 homens (60%) e 8 mulheres (40%), com idade média de $58,75 \pm 13,28$ anos. No grupo controle, constituído de 60 pacientes, havia 30 homens (50%) e 30 mulheres (50%), com idade média de $48,08 \pm 10,31$ anos.

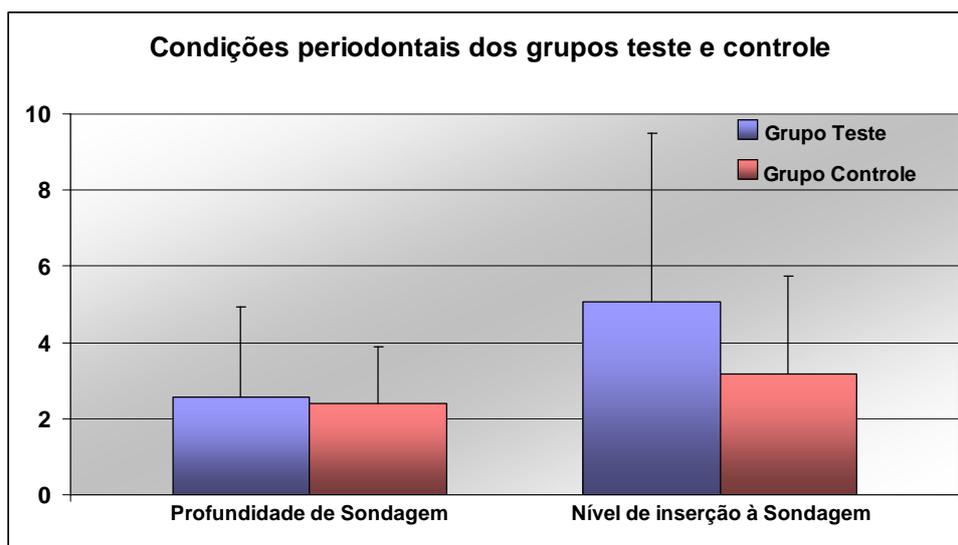
No grupo teste, 7 pacientes (35%) apresentaram AVC-H e 13 pacientes (65%) apresentaram AVC-I.

As medidas de profundidade de sondagem e nível de inserção à sondagem foram analisadas em 720 sítios no grupo teste e 2158 sítios no grupo controle. Os dados obtidos foram comparados por meio do teste t, cujos resultados estão descritos na Tabela 2 e demonstrados nos Gráfico 1 e 2. Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em todos os parâmetros avaliados ($p < 0,001$), com exceção da profundidade de sondagem ($p = 0,051$).

TABELA 2 - Condições periodontais clínicas dos pacientes dos grupos teste (AVC) e controle (teste t, significante se $p < 0,05$)

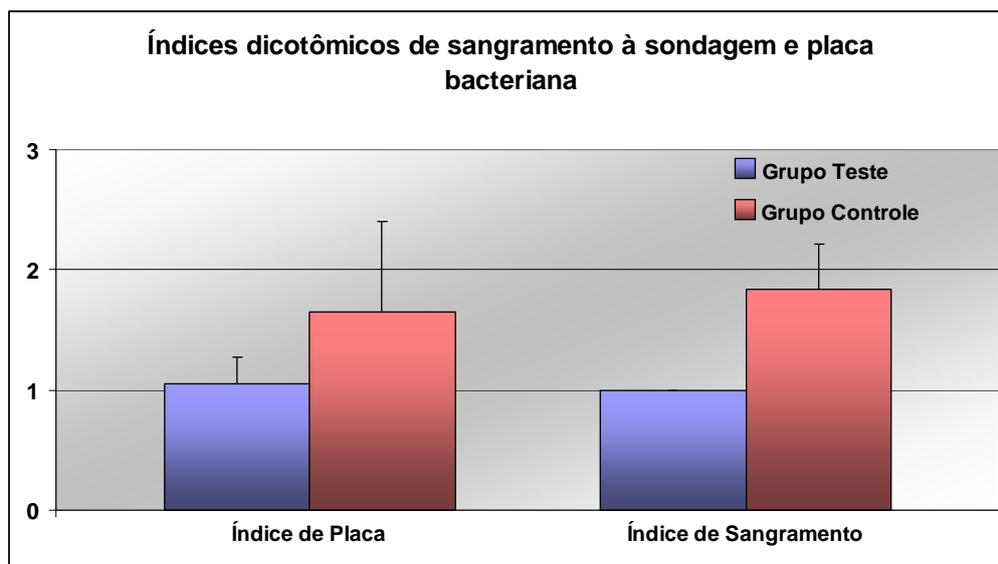
PARÂMETRO	TESTE (MÉDIA \pm d.p.)	CONTROLE (MÉDIA \pm d.p.)	t	P
PS	$2,55 \pm 2,38$	$2,40 \pm 1,47$	-1,94	0,051
NIS	$5,05 \pm 4,44$	$3,18 \pm 2,56$	13,84	<0,001*
IG	$1,05 \pm 0,22$	$1,65 \pm 0,75$	-3,48	<0,001*
IP	$1,00 \pm 0,00$	$1,83 \pm 0,37$	-9,87	<0,001*

Onde: PS - profundidade de sondagem (em milímetros), NIS - nível de inserção à sondagem (em milímetros), IG - índice gengival (presença de sangramento à sondagem= 1, ausência de sangramento à sondagem= 2), IP - índice de placa (presença = 1, ausência = 2). *Significante se $p \leq 0,05$.



Legenda: No gráfico 1, observam-se as medidas, em milímetros, da profundidade de sondagem e do nível de inserção (média \pm desvio-padrão). A análise estatística pelo teste t mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao nível de inserção ($p < 0,001$).

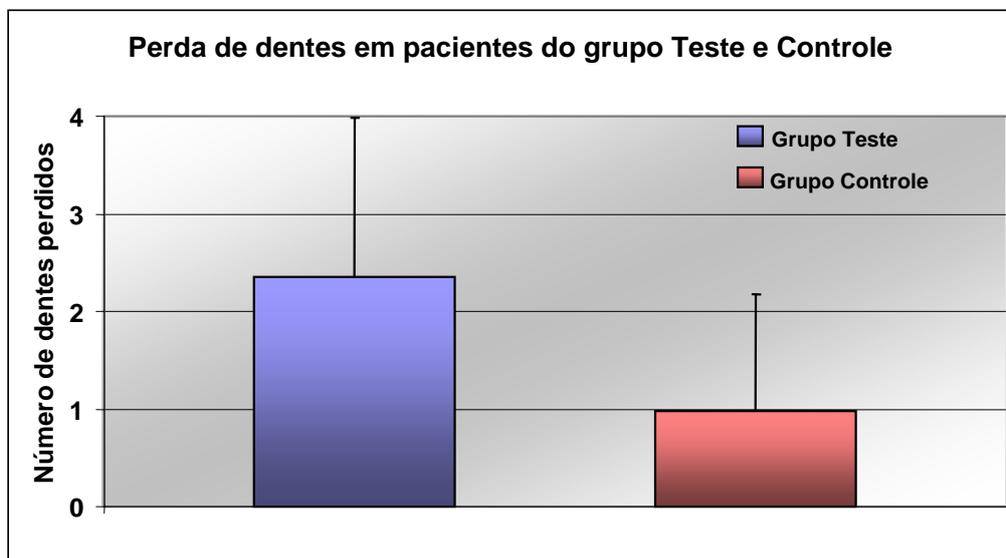
GRÁFICO 1 - Condições periodontais dos grupos teste e controle



Legenda: No gráfico 2, observam-se os índices dicotômicos de placa dentomicrobiana (1= presença de placa dentomicrobiana; 2= ausência de placa dentomicrobiana) e sangramento à sondagem (1= presença de sangramento à sondagem; 2= ausência de sangramento à sondagem). A análise estatística pelo teste t mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os dois parâmetros avaliados ($p < 0,001$).

GRÁFICO 2 - Índices gengivais e de placas dentomicrobianas dos pacientes do grupo teste e controle

O número de dentes perdidos por sextante no grupo teste foi significativamente maior do que no grupo controle ($2,35 \pm 1,63$ x $0,98 \pm 1,2$; $p < 0,001$), como pode ser visualizado no Gráfico 3.



Legenda: No gráfico 3, observa-se o número de dentes perdidos nos grupos teste e controle (média \pm desvio-padrão). A análise estatística pelo teste t mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

GRÁFICO 3 - Perda dentária nos pacientes dos grupos teste e controle

O grupo teste apresentou 7 pacientes fumantes (35%), cinco pacientes que apresentaram AVC-I (25%) e 2 AVC-H (10%), enquanto 17 pacientes (28,3%) no grupo controle (Gráfico 4). Os fatores de predisposição do AVC (fumo, hipertensão e idade) foram correlacionados com o NIS por meio do teste t, teste de Tukey e correlação de Pearson, cujos resultados estão descritos nas Tabelas 3, 4 e 5. Houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle em todos os parâmetros avaliados ($p < 0,001$), mas não houve diferença significativa no grupo teste.

TABELA 3 - Fatores de predisposição para o AVC, grupo teste e grupo controle – fumante e não fumante (teste t)

	FM (MÉDIA ± d.p.)	NÃO FM (MÉDIA ± d.p.)	T	P
TESTE NIS	8,80 ± 1,53	8,30 ± 1,39	2,437	0,018*
CONTROLE NIS	5,56 ± 1,53	4,60 ± 0,87	0,742	0,468

Onde FM- fumantes, NIS- nível de inserção à sondagem. *significante se $p \leq 0,05$.

TABELA 4 - Fatores de predisposição para o AVC, grupo teste e grupo controle – Pressão arterial

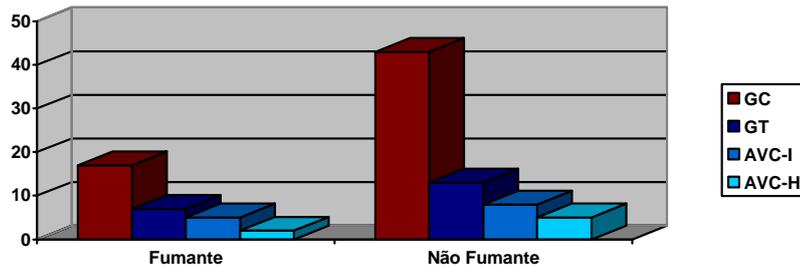
	PA NORMAL (MÉDIA ± d.p.)	PA ALTA (MÉDIA ± d.p.)	PA BAIXA (MÉDIA ± d.p.)	F	T	P
TESTE NIS	9,13 ± 0,06	8,40 ± 1,48	-	-	0,675	0,508
CONTROLE NIS	4,55 ± 0,79	6,26 ± 1,73	4,71 ± 0,40	11,74	-	0,001*

Análise de variância (ANOVA) para grupo controle. Significativo se $p < 0,05$.

TABELA 5 - Fatores de predisposição para o AVC: correlação entre idade e nível de inserção para os grupos teste e controle

	IDADE (MÉDIA ± d.p.)	MÍNIMO	MÁXIMO	r	P
TESTE NIS	58,75 ± 13,29	35	80	0,003	0,991
CONTROLE NIS	48,17 ± 10,24	32	70	0,28	0,030*

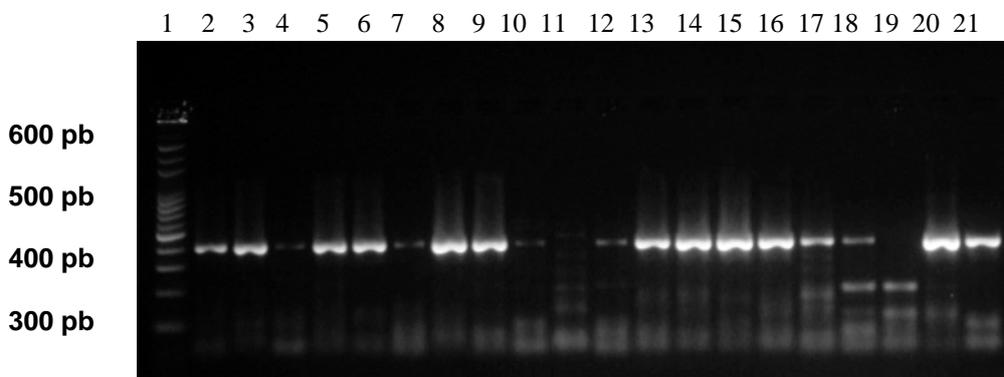
Teste de correlação de Pearson; significativo se $p \leq 0,05$



Legenda: No gráfico 4, observa-se o número de pacientes fumantes nos grupos teste, controle e a incidência de fumantes no AVC-I e AVC-H.

GRÁFICO 4 - Pacientes fumantes e não fumantes do grupo teste e controle

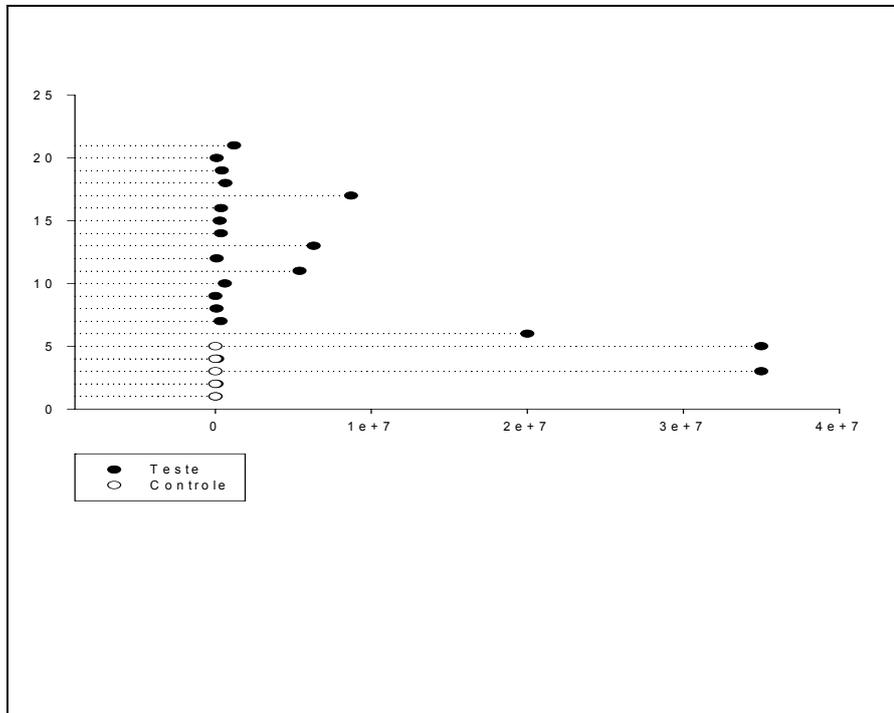
A análise da prevalência da *P.gingivalis* e *A.actinomycescomitans* nos grupos teste e controle, por meio de PCR convencional, demonstrou que 10% dos pacientes do grupo controle apresentaram detecção de *P.gingivalis*, enquanto que 60% dos pacientes do grupo teste mostraram presença de *P.gingivalis* nas amostras de placa dentomicrobiana subgingival, com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,001$), de acordo com o teste chi-quadrado (Figura 8). Não houve detecção de *A.actinomycescomitans* em nenhum paciente de ambos os grupos.



Legenda: Figura 8 - Gel de agarose corado com brometo de etídio dos produtos da PCR para detecção *P.gingivalis* (404pb) na placa subgingival dos pacientes do grupo teste. Coluna 1, marcador de peso molecular 100pb; colunas 2 a 10 amostras positivas para *P.g.*; 11 amostra negativa para *P.g.*; 12 a 18 amostras positivas; 19 negativo e 20 a 21 positivo.

FIGURA 8 - Resultados do PCR convencional para detecção da *P.gingivalis* do grupo teste.

No Gráfico 5 está ilustrada a quantidade de *Porphyromonas gingivalis* detectada nos pacientes do grupo teste e controle por meio de PCR em tempo real. A análise estatística por meio do teste de Mann-Whitney demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$).



Legenda: Neste gráfico, observam-se os níveis de *P.g.* detectados nos dois sítios de maior profundidade de sondagem de cada paciente do grupo teste e controle por meio de PCR em tempo real. Os valores representados no eixo Y significam 1×10^7 . A análise estatística comparativa entre os grupos, por meio do teste Mann-Whitney, mostrou diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

GRÁFICO 5 - Quantificação dos níveis de *Porphyromonas gingivalis* detectados em amostra de placa subgengival por meio de PCR em tempo real nos grupos teste e controle

Considerando como doente o valor crítico de corte $PS \geq 4\text{mm}$, 19 pacientes do grupo teste (95%) e 17 pacientes do grupo controle (28,3%) foram considerados periodontalmente doentes. Assim sendo, a doença periodontal foi associada com a ocorrência de AVC-I e AVC-H (OR=48,06; IC-95%; 5,96-387,72).

As condições periodontais e a quantidade de *P.gingivalis* detectada nos pacientes que desenvolveram AVC-I ou AVC-H foram avaliadas estatisticamente

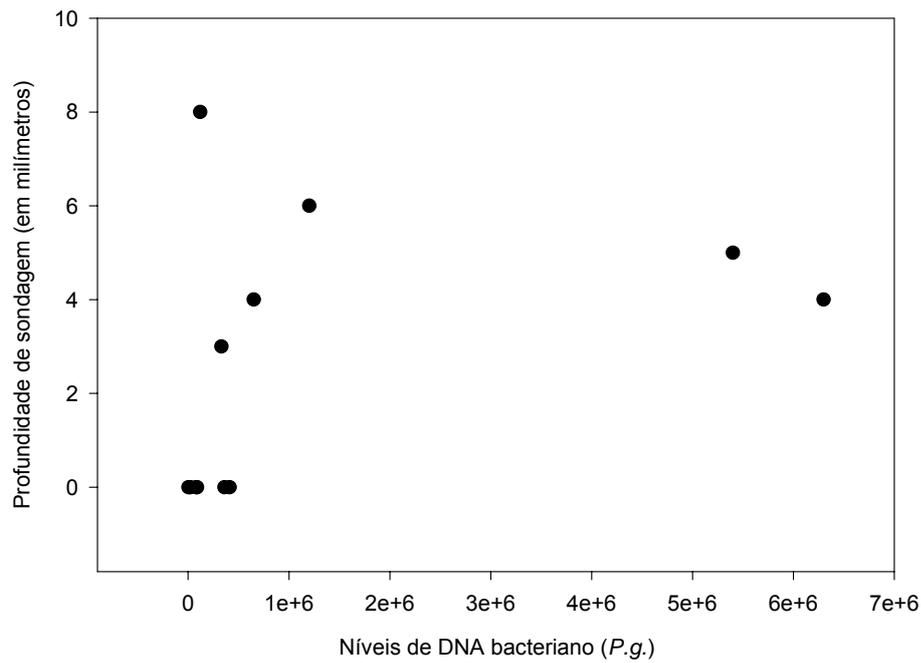
pelo teste t, mostrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as medidas de profundidade de sondagem, nível de inserção e quantidade de *P.g.* (Tabela 6).

TABELA 6 - Condições periodontais e níveis de *Porphyromonas gingivalis* detectados por meio de PCR em tempo real em pacientes com AVC-I e AVC-H

PARÂMETRO	AVC-I (MÉDIA ± d.p.)	AVC-H (MÉDIA ± d.p.)	T	P
PS	2,74 ± 2,36	2,25 ± 2,41	2,61	0,009*
NIS	5,42 ± 4,43	4,43 ± 4,4	2,81	0,005*
IG	1,07 ± 0,27	1,00 ± 0,00	0,72	0,47
PDENT	2,76 ± 1,58	1,57 ± 1,51	1,63	0,12
NÍVEL de <i>P.g.</i>	12,47x10 ⁵ ±21,84x10 ⁵	11,12x10 ⁶ ±15,5x10 ⁶	-2,26	0,036*

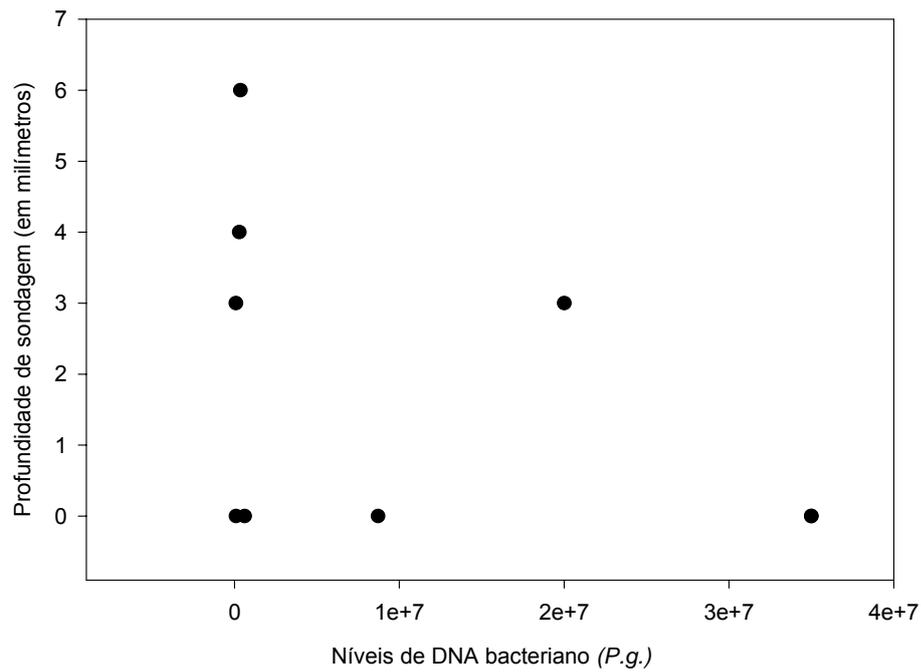
Onde: PS - profundidade de sondagem (em milímetros), NIS - nível de inserção à sondagem (em milímetros), IG - índice gengival (presença de sangramento à sondagem= 1, ausência de sangramento à sondagem= 2), IP - índice de placa dentomicrobiana (presença = 1, ausência = 2); PDENT- perda dentária *P.g.* - *Porphyromonas gingivalis*. *Significante se $p \leq 0,05$.

A análise da correlação entre o AVC-I e os parâmetros clínicos periodontais e a quantidade de *Porphyromonas gingivalis* pelo teste de correlação de Spearman mostraram correlação positiva entre a profundidade de sondagem e a quantidade de *P.gingivalis* detectada pela PCR em tempo real ($r= 0,60$; $p= 0,03$), como observado no Gráfico 6. Entretanto, esse achado não foi confirmado para o grupo de pacientes que desenvolveu AVC-H ($p= 0,24$), como demonstrado no Gráfico 7.



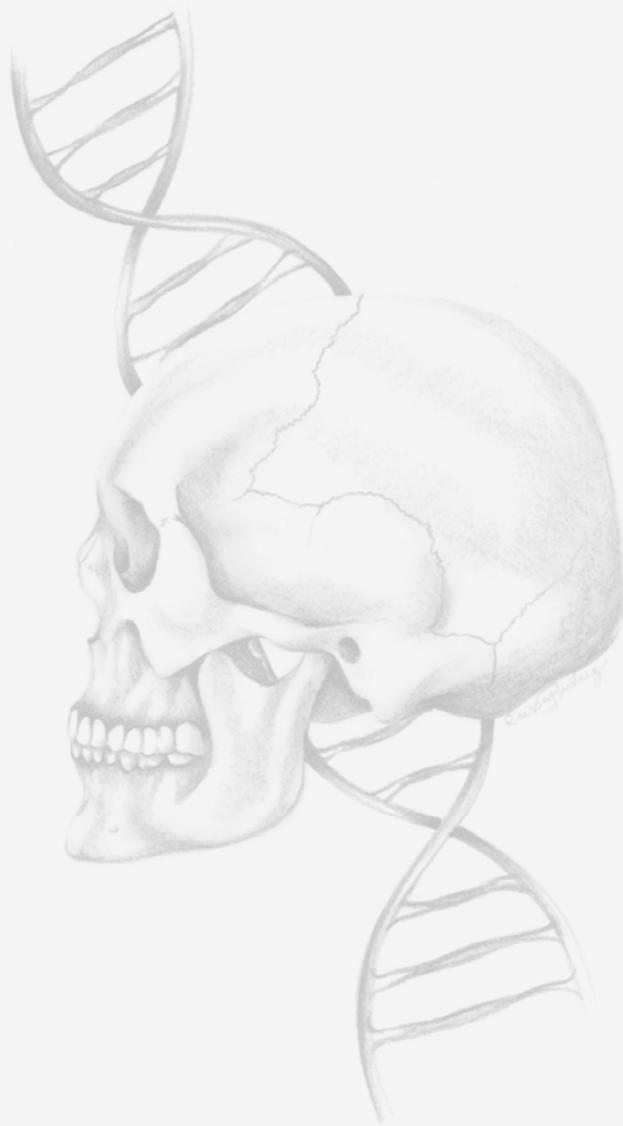
Legenda: Neste gráfico, observam-se os níveis de DNA bacteriano (*P.g.*) detectados em amostra de placa subgingival do grupo AVC-I (eixo Y: 1×10^7) em relação às medidas de profundidade de sondagem (Teste de correlação de Spearman, $r=0,60$, $p=0,03$).

GRÁFICO 6 - Correlação entre os níveis de DNA bacteriano (*P.g.*) detectados em amostra de placa subgingival de pacientes com AVC-I e as medidas de profundidade de sondagem



Legenda: Neste gráfico, observam-se os níveis de DNA bacteriano (*P.g.*) detectados em amostra de placa subgingival do grupo AVC-H (eixo Y: 1×10^7) em relação às medidas de profundidade de sondagem (Teste de correlação de Spearman: $p=0,24$).

GRÁFICO 7 - Correlação entre os níveis de DNA bacteriano (*P.g.*) detectados em amostra de placa subgingival de pacientes com AVC-H e as medidas de profundidade de sondagem.



6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

De acordo com o dicionário on-line (www.priberam.pt/dplo) da língua portuguesa, a palavra “acidente” significa síncope, desmaio. Entretanto, no meio médico, acidente é uma designação imprópria quando relacionada ao AVC. A palavra ataque significa manifestação súbita de uma doença previsível com fatores conhecidos. Com este trabalho, podemos constatar que a doença periodontal é mais um fator coadjuvante de risco para o desenvolvimento do AVC, classificando-o assim como ataque vascular cerebral, por conhecermos seus fatores etiológicos e as precauções contra o mesmo.

Nos últimos anos, vários trabalhos de pesquisa têm identificado a doença periodontal como um fator de risco para o desenvolvimento de outras condições sistêmicas (PAGE, 1998, OFFENBACHER, 1996, GRAU et al., 2004, PUSSINEN et al., 2004, KOZAROV et al., 2006 et al., 2005, LINDSBERG, GRAU, 2003, SHELBURNE et al., 2000, MORRISON, 1999, JOSHIPURA et al., 2003). A associação entre doença periodontal ou perda dentária e acidente vascular cerebral foi avaliada em estudos epidemiológicos e prospectivos, os quais mostraram que a doença periodontal é um fator de risco para o desenvolvimento dos AVCs (DESVARIEUX et al., 2005, GRAU et al., 2004, WU et al., 2000, ELTER et al., 2003, SODER et al., 2005, JOSHIPURA et al., 2003). Neste trabalho, pôde-se observar que a doença periodontal foi mais prevalente e severa nos pacientes do grupo teste (AVC) do que naqueles do grupo controle, com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao nível de inserção à sondagem, sangramento gengival e índice de placa ($p < 0,001$; teste t), confirmando os achados de literatura.

A incidência de AVC na população mundial pode chegar a até 27%. No Brasil, alguns estudos indicam que as doenças do aparelho circulatório representam 32,3% dos óbitos, liderados pelos acidentes vasculares cerebrais, que apresentam pico de incidência durante a 7ª e 8ª décadas de vida, em decorrência de alterações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à idade (LOESCHE et al., 1998, SACCO; HAUSER; MOHR, 1993, www.datasus.gov.br).

Formatado: Justificado,
Espaçamento entre linhas: 1,5
linha, Tabulações: 0,95 cm, À
esquerda

Excluído: .

Formatado: Fonte: Negrito

Excluído: .

Alguns estudos sugeriram incidência de 10% em pacientes com idade inferior a 55 anos (NENCINI et al., 1998) e de 3,9% em pacientes com idade inferior a 45 anos (KRISTENSEN et al., 1997). A definição da idade-limite para se considerar AVC em adultos jovens não está estabelecida, com alguns pacientes jovens (<45 anos de idade) apresentando a incidência de AVC cuja causa não pode ser determinada. Zétola et al., em 2001, observaram que, dos 141 pacientes jovens com AVC, 32% apresentaram etiologia não determinada, ou seja, causa desconhecida. Por esses motivos, o limite mínimo e máximo de idade para a inclusão de pacientes nos grupos teste e controle foi de, respectivamente, 30 e 80 anos. Entretanto, a idade média dos pacientes do grupo teste ($58,75 \pm 13,28$ anos) foi superior à do grupo controle ($48,08 \pm 10,31$), indicando que a idade de desenvolvimento do AVC foi superior a 30 anos. Como observado no apêndice E, apenas 2 pacientes com menos de 40 anos de idade apresentaram AVC.

A doença periodontal, de forma geral, é bastante prevalente nas populações. Estimativas indicam que 20% da população apresentam os casos mais severos de doença periodontal (ALBANDAR, 2002). Em amostras de 600 indivíduos na faixa etária de 20 a 70 anos, Hugoson e Jordan (HUGOSON; JORDAN, 1982) encontraram incidência de cerca de 11% de doença periodontal marginal infecciosa, em indivíduos saudáveis de 30-40 anos, implicando que, provavelmente, na faixa etária de 40 anos haverá 89% de indivíduos saudáveis ou com gengivite suave, sem sinais de perda óssea. Apenas 8% dos indivíduos entre 40 e 70 anos de idade apresentaram doença periodontal destrutiva severa.

No presente trabalho, observou-se que, no grupo controle, 17/60 pacientes apresentavam doença periodontal caracterizada por profundidade de sondagem ≥ 4 mm, enquanto que no grupo teste 19/20 pacientes apresentaram esta condição. Existem poucos estudos significativos relativamente à prevalência e incidência da doença periodontal nas populações brasileiras. No entanto, alguns estudos indicam prevalência de doença periodontal moderada a severa inferior a 10% em indivíduos com menos de 30 anos de idade (OPPERMAN, 2005). Pinto et al., em 1997, abordando a epidemiologia da doença periodontal no Brasil, apresentou dados de várias condições periodontais obtidos a partir do CPITN, indicando prevalência de 71,87% de indivíduos com doença periodontal na faixa etária de 15 a 19 anos, 75,55% de 20-29 anos, 75,61% de 30-39 anos, 67,37% de

40-49 anos, 52,50% de 50-59 anos, 36,12% de 60-69 anos e 19,99% de 70-79 anos, coincidente com aumento da taxa de edentulismo de 0,23% na faixa de 15 a 19 anos para 79,78% na faixa de 70-79 anos. A prevalência de bolsas periodontais profundas, requerendo tratamento complexo, tornou-se significativa apenas a partir da faixa de 50-59 anos de idade.

A partir dessas considerações, e tendo por base trabalho epidemiológico conduzido por Davenport et al., em 1998, para investigação da prevalência de nascimento de bebês prematuros e/ou de baixo peso correlacionada à doença periodontal, estabeleceu-se proporção mínima de 2 controles: 1 caso para significância estatística. Nesse trabalho considerou-se a necessidade de controles de algumas variáveis de influência para os AVCs, como por exemplo as diferenças demográficas entre as populações estudadas, a prevalência e incidência de AVC e doença periodontal na faixa etária estudada levando à redução do número de casos. Para tanto, foi necessário aumentar o número de controles em relação ao número de casos para 3:1 com a finalidade de compensar as diferenças citadas e, conseqüentemente, a diminuição do poder do teste estatístico.

Inúmeros fatores de risco estão associados com a doença periodontal nos indivíduos adultos, incluindo tabagismo, estresse e higiene bucal precária (fatores adquiridos), porém estes ainda são susceptíveis de ser controlados. Outros fatores podem estar associados, porém de forma não controlável, tais como fatores hereditários, idade e doenças sistêmicas relacionadas (fatores hereditários ou congênitos), atuando como uma via de mão dupla, especialmente bacteremia, diabetes mellitus, alterações na gravidez (prematuridade e baixo peso ao nascer), doenças respiratórias, arteriosclerose, alterações cardiovasculares, endocardite bacteriana e acidente vascular cerebral (AVC) (PAPAPANOU, 1996, PAPAPANOU; LINDHE, 1999).

Caracteristicamente, a doença periodontal apresenta diversos fatores etiológicos, com a participação primária de bactérias e de fatores de resistência do hospedeiro. (PAGE, 1998). Embora existam mais de 300 espécies bacterianas na cavidade bucal, apenas algumas têm sido freqüentemente associadas com as lesões ativas de periodontite, segundo critérios propostos por Socransky et al., em 1998. Dentre estas, duas têm merecido atenção especial devido a suas

propriedades patogênicas, incluindo a capacidade de invasão tecidual, ativação do sistema complemento, ativação do sistema imune e liberação de mediadores pró-inflamatórios, levando à destruição tecidual: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*. Em 2006, Kozarov et al., identificaram o DNA dessas espécies bacterianas em placas ateromatosas, constatando a contribuição das mesmas para o desenvolvimento da lesão vascular.

As bactérias, dentro do biofilme oral, vivem em microcolônias que trocam informações e nutrientes entre si. Bolsas periodontais profundas ancoram maior quantidade de bactérias microaerófilas ou anaeróbias restritas, Gram-negativas, especialmente bactérias que compõem o complexo vermelho: *P. gingivalis*, *T.denticola* e *T. forsythensis*, estando associadas, juntamente com o *A. actinomycetemcomitans*, à perda de inserção em curtos períodos de tempo (HAFFJAE et al., 1998). Considerando o papel desses patógenos na doença periodontal, neste estudo, buscou-se detectar a presença e a quantidade dessas bactérias em amostras de placa subgengival por meio de PCR convencional e em tempo real, observando-se que a *P. gingivalis* encontrava-se significativamente mais prevalente e elevada em pacientes com AVC do que no grupo controle. Aqueles pacientes apresentavam ainda maior perda de inserção, sangramento à sondagem, índice de placa e bolsas periodontais mais profundas ($p < 0,001$), o que reforça o papel dessa bactéria na etiologia da doença periodontal (sítios ativos), bem como sugere seu papel no desenvolvimento dos AVCs.

Essas espécies bacterianas têm seu habitat na região subgengival, embora também possam ser encontradas na placa supragengival, porém em menores quantidades (ZEE; SAMARANAYAKE; ATTSTRÖM, 1996). Entretanto, não são particularmente prevalentes em amostras de placa subgengival obtidas de vários sítios da cavidade bucal, visto que sítios saudáveis ou inativos não ancoram essas bactérias (HAFFAJEE et al., 1998). Ambas não são observadas freqüentemente na população de forma geral, mas podem estar presentes em número elevado em pacientes com doença periodontal (SOCRANSKY et al., 1999), o que reitera os achados deste estudo, visto que o grupo com AVC apresentou bolsas periodontais mais profundas e níveis significativamente mais elevados de *P.g.* do que a amostra populacional.

Por outro lado, em nosso estudo, não foi detectada a presença de *A.a.* em nenhum dos grupos. Existem poucos trabalhos na literatura que descrevem a característica da microbiota subgengival em pacientes periodontais na população brasileira. Colombo et al., em 2002, avaliaram 4.032 amostras de placa obtidas de 25 pacientes com doença periodontal e 14 pacientes saudáveis por meio de sonda de DNA. Encontraram prevalência dos principais patógenos periodontais, incluindo a *P. gingivalis*, cujos níveis estavam significativamente correlacionados à perda de inserção e profundidade de bolsa e níveis elevados e prevalentes de *A. actinomycetemcomitans* em 41% dos pacientes, periodontalmente comprometidos ou saudáveis, diferentemente do que foi encontrado em nosso estudo. Também Cortelli et al., em 2005, encontraram alta prevalência de *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*, sendo esta última particularmente elevada em sítios profundos de pacientes jovens com periodontite agressiva, o que poderia explicar as diferenças encontradas no presente estudo, pois os pacientes incluídos aqui tinham idade mínima de 30 anos. No estudo de Socransky et al., em 1998, para estabelecimento dos complexos microbianos, o *A.a.* sorotipo b não foi encontrado vivendo em comunidade com nenhuma outra espécie bacteriana, enquanto que o sorotipo a tendeu a se aproximar das bactérias do complexo verde. No entanto, os pacientes incluídos naquele estudo apresentavam periodontite crônica, com idade superior a 35 anos, assim como no presente trabalho.

Nesse contexto, é importante salientar ainda que a doença periodontal progride em surtos de exacerbação aguda, separados por longos períodos de quiescência (SOCRANSKY et al., 1984). A doença parece ser sítio-específica, com alguns sítios apresentando processo de agudização ou atividade da doença, embora a maioria deles encontre-se em latência (GOODSON et al., 1982). Ainda que as bactérias possam ser encontradas em placa subgengival ou supragengival, até mesmo de pacientes saudáveis, são encontradas em números mais elevados nos sítios ativos, caracterizados por sinais clínicos de inflamação tais como vermelhidão da margem gengival e sangramento à sondagem (HAFFAJEE et al., 1998, SOCRANSKY et al., 1998). Devido a esse fator, priorizou-se neste estudo a coleta de amostra de placa subgengival dos dois sítios com maior profundidade de sondagem, buscando encontrar níveis mais elevados das espécies bacterianas

correlacionados à maior profundidade de sondagem e perda de inserção, como de fato ocorreu nos pacientes com AVC.

A identificação de bactérias por meio de PCR foi importante para caracterização geral das amostras de placa obtidas previamente à realização das reações da PCR em tempo real, permitindo maior precisão e acurácia na quantificação das bactérias nos diferentes grupos. Embora a saliva seja considerada como um meio fácil e seguro que possibilita a identificação do DNA bacteriano por meio de PCR (MANDEL, 1990, UMEDA et al., 1998), nosso objetivo era avaliar, especificamente nos sítios mais profundos, a correlação entre os níveis de bactérias e os parâmetros clínicos periodontais, como mencionado anteriormente.

A PCR em tempo real representa um método seguro, eficaz e preciso de quantificação de bactérias, capaz de identificar até mesmo uma única célula bacteriana. O estudo de Umeda et al., em 1998, identificou maiores quantidades de bactéria em amostras obtidas de saliva, com exceção do *A.a.*, e Boutaga et al., em 2005, em soluções de bochecho, embora este último de forma inferior à técnica de cultura. No entanto, Cortelli et al., em 2005, investigando a presença de *A.a.* por método de cultura de amostras de placa obtidas da saliva não estimulada, bolsas periodontais e mucosa de pacientes com periodontite, observaram que maior prevalência de *A.a.* (63%) foi observada em amostras subgengivais, seguido pela saliva (56%). Embora tenham sugerido que a saliva poderia ser usada para identificação de bactérias, para Boutaga et al., 2007, a diferença entre as mesmas para técnicas de cultura seria muito discrepante. Para muitos autores, a quantidade de bactérias detectada na saliva total representa a disseminação das bactérias das bolsas periodontais para a saliva, sem, entretanto, ser sítio-específica (UMEDA et al., 1998). Considerando todos os fatores mencionados, optou-se, neste trabalho, por realizar a coleta das amostras de placa subgengivais dos dois sítios que apresentassem a maior profundidade de sondagem em ambos os grupos.

O acidente vascular cerebral é uma lesão causada por anormalidades de suprimento sangüíneo, resultado de um distúrbio na circulação cerebral. As manifestações clínicas do AVC dependem da área do cérebro afetada, a qual depende do vaso sangüíneo afetado. O AVC é subdividido nas formas isquêmicas e hemorrágicas, sendo que os distúrbios metabólicos sistêmicos afetarão a função do

cérebro isquêmico, agravando o AVC. O acidente vascular isquêmico consiste na oclusão de um vaso sanguíneo que interrompe o fluxo de sangue a uma região específica do cérebro, interferindo com as funções neurológicas dependentes daquela região afetada, produzindo uma sintomatologia ou déficits característicos. O acidente vascular hemorrágico apresenta hemorragia local, com outros fatores complicadores tais como aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, entre outros, levando a sinais nem sempre focais (FULLER, 2002, BRASILEIRO, 2000, HART; MILLER, 1983).

A periodontite é considerada um fator de risco para as alterações cardíacas e cerebrovasculares. A doença periodontal pode influenciar o desenvolvimento de doenças sistêmicas por meio de diferentes mecanismos: por meio da translocação de bactérias por via hematogênica ou pela liberação de fatores pró-inflamatórios. Os microorganismos encontrados normalmente na cavidade bucal são responsáveis por uma grande proporção de agentes causais da bacteremia, necessitando saber se a condição da infecção é localizada ou disseminada, ocasionando a septicemia, resultando na formação de abscessos cerebrais (LINDSBERG; GRAU, 2003). Evidências recentes sugeriram a presença de bactérias periodontopatogênicas em placas ateromatosas (DESVARIEUX et al., 2001, KOZAROV et al., 2006 et al.). Dentre os mecanismos que ligam a doença periodontal com alterações cardíacas, a bacteremia associada aos lipossacarídeos produzidos por bactérias parecem induzir a migração de células inflamatórias nos vasos sanguíneos maiores, agregando plaquetas que foram causadas por colágeno, trombina e microorganismos. A formação de trombos pode favorecer o risco para doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais, sendo que esses trombos podem ser formados pela proteína C-reativa, uma proteína cujos níveis elevam-se em quadros infecciosos, facilitando os riscos.

Excluído: ;

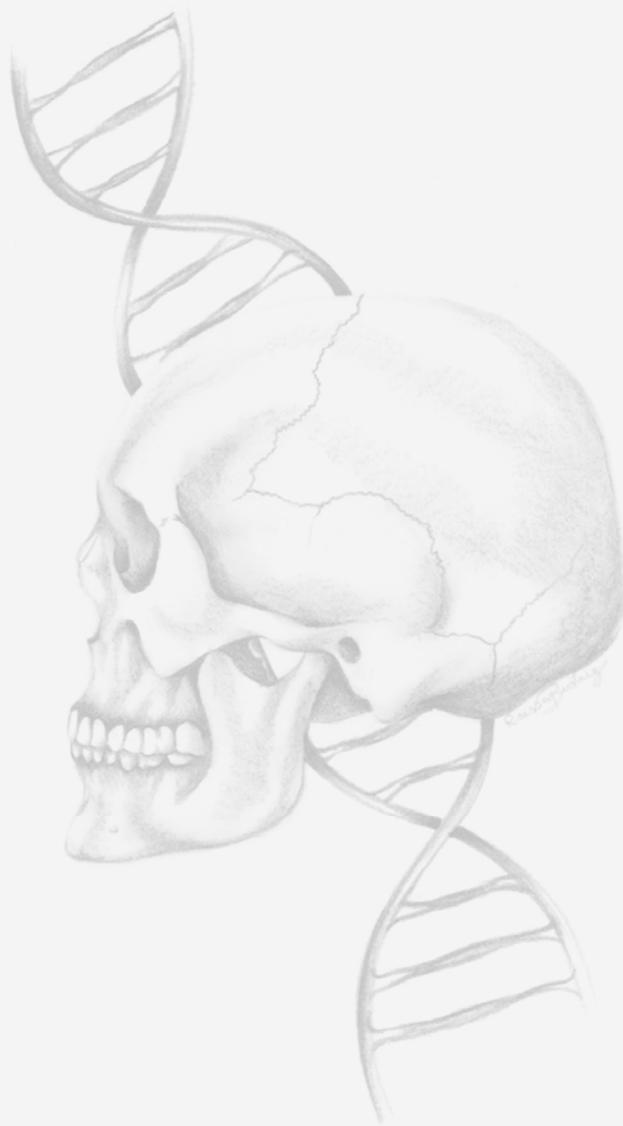
Dentro desse contexto, considera-se que o AVC tem sido associado a quadros febris, ocasionados por infecção do trato respiratório, com possibilidade de ter sido originada por alteração odontogênica, sendo fator predisponente para a alteração cerebral, pois se associa com a endocardite bacteriana. Atualmente considera-se que a existência de uma doença periodontal ativa o risco de desenvolvimento do AVC, sendo encontrados valores que justificam esse acometimento na literatura. Neste estudo, observou-se que 13/20 pacientes

apresentaram AVC-I e 7/20 pacientes apresentaram AVC-H. A quantidade de bactérias detectadas no grupo AVC-H foi significativamente mais elevada do que no grupo AVC-I, sugerindo que as bactérias podem atuar não apenas na formação da placa ateromatosa, como também apresentam a capacidade de invadir células endoteliais e causar lesão nos vasos sanguíneos. Por outro lado, sítios mais profundos abrigaram quantidade maior de bactérias, observando-se correlação positiva entre a profundidade de sondagem e os níveis bacterianos nos casos de AVC-I (Tabela 2, Gráfico 5). Também Joshipura et al., em 2003, observaram maior incidência de AVC-I em pacientes mais jovens com doença periodontal, especialmente em pacientes que apresentavam, no início do estudo, maior número de dentes perdidos.

Dentre os fatores de risco comuns ao desenvolvimento da doença periodontal e de acidentes vasculares cerebrais, o fumo tem um papel de destaque (DIAZ; SEMPERE, 2004, JOHNSON; GUTHMILLER, 2007). Neste estudo, o nível de inserção à sondagem foi significativamente superior em pacientes fumantes do grupo teste do que em pacientes não fumantes do grupo teste (Tabela 3), sem diferenças entre os pacientes do controle. A idade e a hipertensão arterial tiveram correlação positiva com o nível de inserção clínica apenas para o grupo controle ($p < 0,05$), conforme notado nas tabelas 4 e 5. No grupo AVC-I, do total de 13 pacientes, 5 eram fumantes, e no grupo AVC-H, do total de 7 pacientes, apenas 2 eram fumantes (Gráfico 4). O fumo parece ter influenciado a doença periodontal no grupo teste, conforme observado na tabela 3, entretanto sem influência da idade ou da hipertensão arterial. Segundo Morrison et al., em 1999, o risco de desenvolvimento de AVC causado pela doença periodontal pode ser aumentado pelo tabagismo, hipertensão arterial, colesterol total e diabetes mellitus. No entanto, no presente trabalho, o número de pacientes fumantes foi maior no grupo controle do que no grupo teste. Esses achados sugerem que o fumo não foi o principal fator causal do AVC, visto que o número de tabagistas do grupo controle foi maior do que do grupo teste, sem o desenvolvimento do AVC, desde que se considere com ressalvas devido ao menor número de pacientes no grupo teste do que no controle e que possa existir a possibilidade de os pacientes fumantes do grupo controle desenvolverem AVC no futuro.

Neste estudo, o risco do paciente com doença periodontal desenvolver AVC, sem excluir, no entanto, outros fatores de risco, foi de 48,06% (OR), com intervalo de confiança de 95%, bastante elevado em relação a outros relatos de literatura (MORRISON et al., 1999, JOSHIPURA et al., 2002, JANKET, 2003). Vale ressaltar, porém, que o número de pacientes envolvidos no presente trabalho também foi significativamente menor do que os relatos mencionados, sendo que 19/20 pacientes do grupo teste examinados apresentaram profundidade de sondagem mínima de 4mm, indicando a alta prevalência de doença periodontal nessa população. De forma geral, nossos achados estão de acordo com os relatos de literatura, que associam a doença periodontal e a perda dentária com risco elevado de acidentes vasculares cerebrais (SYRJANEN et al., 1989; GRAU et al., 1997; MORRISON et al., 1999; DESVARIEUX et al., 2001 e 2005, JOSHIPURA et al., 2002 e 2003, JANKET, 2003, PUSSINEN et al., 2004; GRAU et al., 2004), observando-se maior prevalência de *Porphyromonas gingivalis* em pacientes com AVC, especialmente do subtipo hemorrágico, correlacionado-a significativamente com a existência de bolsas mais profundas, o que poderia justificar a participação dos periodontopatógenos na formação das placas ateromatosas e nas lesões vasculares (DESVARIEUX et al., 2001 e 2005, GRAU, 2004), aumentando o risco de lesões cardiovasculares (JANKET, 2003), incluindo os acidentes vasculares cerebrais (JOSHIPURA, 2002).

Embora os achados deste estudo sejam altamente relevantes, outros estudos são necessários para comprovar o papel dos periodontopatógenos no desenvolvimento das placas ateromatosas com o objetivo de melhor compreender a patogênese das lesões cardiovasculares e dos acidentes vasculares cerebrais.



7 CONCLUSÕES

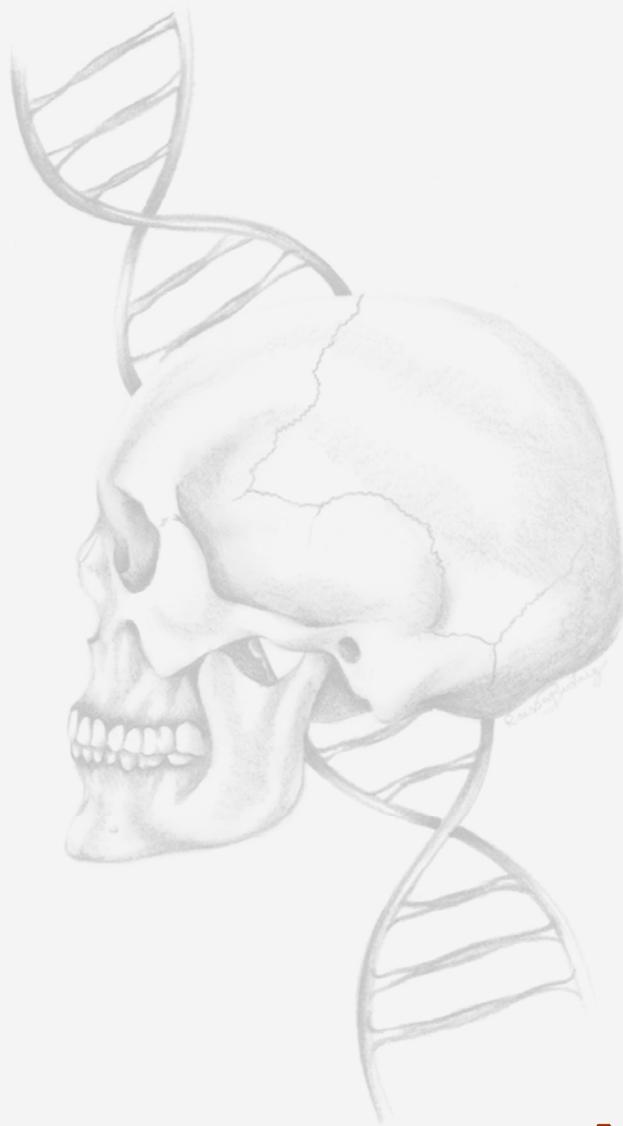
7 CONCLUSÕES

Formatado: Justificado,
Espaçamento entre linhas: 1,5
linha, Tabulações: 0,95 cm, À
esquerda

Excluído: .

De acordo com os objetivos propostos, com os resultados obtidos e conforme a análise estatística podemos concluir que:

- 1) A doença periodontal é significativamente mais prevalente em pacientes com AVC do que naqueles sem história de AVC;
- 2) Os pacientes com AVC apresentam todos os parâmetros clínicos periodontais mais severos do que os pacientes sem AVC, incluindo nível de inserção à sondagem, índice gengival, índice de placa, profundidade de sondagem e perda dentária;
- 3) Existe maior prevalência e quantidade de *P.gingivalis* em bolsas periodontais dos pacientes com AVC em relação aos pacientes sem AVC;
- 4) Pacientes com bolsas periodontais profundas apresentam risco mais elevado de desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Formatado: Justificado,
Espaçamento entre linhas: 1,5
linha, Tabulações: 0,95 cm, À
esquerda

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, n. 4, p. 229-235, Dec. 1975.

ALBANDAR, J.M. Periodontal diseases in North America. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 31-69, 2002.

ALFANO, M. C. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol*, v. 47, n. 1, p. 127-136, Sep. 1974.

ALFANO, M. C. Controversies, perspectives, and clinical implications of nutrition in periodontal disease. **Dent Clin North Am**, v. 20, n. 3, p. 519-548, July 1976.

ALFANO, M. C.; DRUMMOND, J. F.; MILLER, S. A. Localization of rate-limiting barrier to penetration of endotoxin through nonkeratinized oral mucosa in vitro. **J Dent Res**, v. 54, n. 6, p. 1143-1148, Nov./Dec. 1975.

ANAIMO, J. Epidemiologia da doença periodontal. In: LINDHE J. **Tratado de periodontologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. cap. 2, p. 41-53.

ANDREWS, M.; FARNHAM, S. Brain abscess secondary to dental infection. **Gen Dent**, v. 38, n. 3, p. 224-225, May-June 1990.

ARMITAGE, G. C. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. **Periodontol 2000**, v. 34, p. 109-119, 2004.

BAELUM, V.; PAPAPANOU, P. N. CPITN and the epidemiology of periodontal disease. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 24, n. 6, p. 367-368, Dec. 1996.

BOUTAGA, K. et al. Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 45, p. 191-199, 2005.

BOUTAGA, K. et al. Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. **J Periodontol**, v. 78, n. 1, p. 79-86, Jan. 2007.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistemas de Informações sobre mortalidade. DATA-SUS – TABNET. Indicadores e dados básicos. Brasil, 1997. Disponível em <www.datasus.gov.br>. Acesso em: 11 abr 2007.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo: patologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

BREWER, N. et al. Brain abscess: a review of recent experience. **Ann Int Med**, v. 82, n. 4, p. 571-576, Apr. 1975.

BUCKLEY, L.A.; CROWLEY, M.J. A longitudinal study of untreated periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 11, n. 8, p.5 23-530, Sep. 1984.

- BUJA, L. M. Is inflammation the critical factor linking vulnerable coronary plaques to clinical coronary disease? **Am J Med**, v. 114, n. 7, p. 207-208, May 2003.
- CASA NOVA, C. A. Má higienização bucal pode trazer riscos à saúde. Disponível em <<http://www.endonet.odo.br/html>>. Acesso em: 28 fev. 2006.
- CHERIAN, P. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. **Stroke**, v. 34, n. 9, p. 2132-2137, Sep. 2003.
- CHIAPINOTTO, G. A. Etiologia e prevenção da doença periodontal. In: PINTO, V. G. **Saúde Bucal Coletiva**. 4. ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000. cap. 15, p. 429-444.
- CIMASONI, G. Crevicular fluid update. In: _____ **Monographs in oral science**. London, Karger, v. 12, 1983.
- COLOMBO, A. P. et al. Subgingival microbiota of brazilian subjects with untreated chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 73, n. 4, p. 360-369, Apr. 2002.
- CORTELLI, S.C. et al. Detection of Actinobacillus actinomycetencomitans in unstimulated saliva of patients with chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 76, p. 204-209, 2005.
- CUNHA, A. C. P.; CHAMBRONE, L. A. Prevalência de gengivite em crianças de um nível social baixo. **Periodontia**, v. 7, p. 6-10, 1998.
- CURY, P.R. et al. Periodontite: fator de risco para doenças sistêmicas? **RGO**, v.51, p. 210-14, out. 2003.
- DAVENPORT, E.S. et al. The East London Study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 213-221, 1998.
- Del FABBRO, M. et al. Fluid dynamics of gingival tissues in transition from physiological condition to inflammation. **J Periodontol**, v. 72, n. 1, p. 65-73, Jan. 2001.
- DELANEY, J. E. Periodontal and soft-tissue abnormalities. In: JOHNSEN, D. C.; TINANOFF, N. **The dental clinics of North America: dental care for the preschool child**. Philadelphia: Saunders Company; Oct. 1995. Cap. 39, p. 837-50.
- DESVARIEUX, M. Periodontal disease, race, and vascular disease. **Compend Contin Educ Dent**, v. 22, n. 3, p. 34-41, 2001.
- DESVARIEUX, M. et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 576-582, 2005.
- DESVARIEUX, M. et al. **Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque**. The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). **Stroke** Published online July 31, 2003. Disponível em <<http://stroke.ahajournals.org>>. Acesso em: Aug 3 2006.

- DIAZ J, SEMPERE AP. Cerebral ischemia: new risk factors. **Cerebrovasc Dis**, v. 17, p. 43-50, 2004.
- DIBART, S. Children, adolescents and periodontal disease. **J Dent**, v. 25, p. 79-89, 1997.
- ELTER, J. R. et al. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. **J Dent Res**, v. 82, n. 12, p. 998-1001, Dec. 2003.
- FULLER, G. et al. **Neurologia**: um texto ilustrado e em cores. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- GARLET, G. P. et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs RANKL, and their physiological inhibitors. **Oral Microbiol Immunol**, v.21, n. 1, p. 12-20, Feb. 2006.
- GAZOLLA, C. M. et al. Evaluation of the preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 78, p. 842-848, 2007.
- GENCO, R.; ZAMBON, J. Revisão geral dos fatores de risco para doença periodontal e implicações para o diabetes e doenças cardiovasculares. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE MEDICINA BUCAL - ASPECTOS PERIODONTAIS E SAÚDE SISTÊMICA. 1998.
- GOODSON, J. M. et al. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 9, p. 472-812, 1982.
- GRAU, A. J. et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. **Stroke**, v. 28, p. 1714-1729, 1997.
- GRAU, A. J. et al, Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. **Stroke**, v. 35, n. 2, p. 496-501, Feb. 2004.
- HAFFJAE, A. D. et al. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. **J Clin Periodontol**, v. 25, p. 346-53, 1998.
- HARASZTHY, V. I. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **J Periodontol**, v. 71, n. 10, p. 1554-1560, Oct. 2000.
- HART, R. G.; MILLER, V. T. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. **Stroke**, v. 14, n. 1, p. 110-114, Jan./Feb. 1983.
- HARTROTH, B.; SEYFAHRT, I.; CONRADS, G. Sampling of periodontal pathogens by paper points: evaluation of basic parameters. **Oral Microbiol Immunol**, v. 14, n. 5, p. 326-330, Oct. 1999.
- HAYMAKER, W. Fatal infections of the central nervous system and meninges after tooth extraction. **Am J Ortho Oral Surg**, 1945 apud ANDREWS, M.; FARNHAM, S. Brain abscess secondary to dental infection. **Gen Dent**, v. 38, n. 3, May-June 1990.

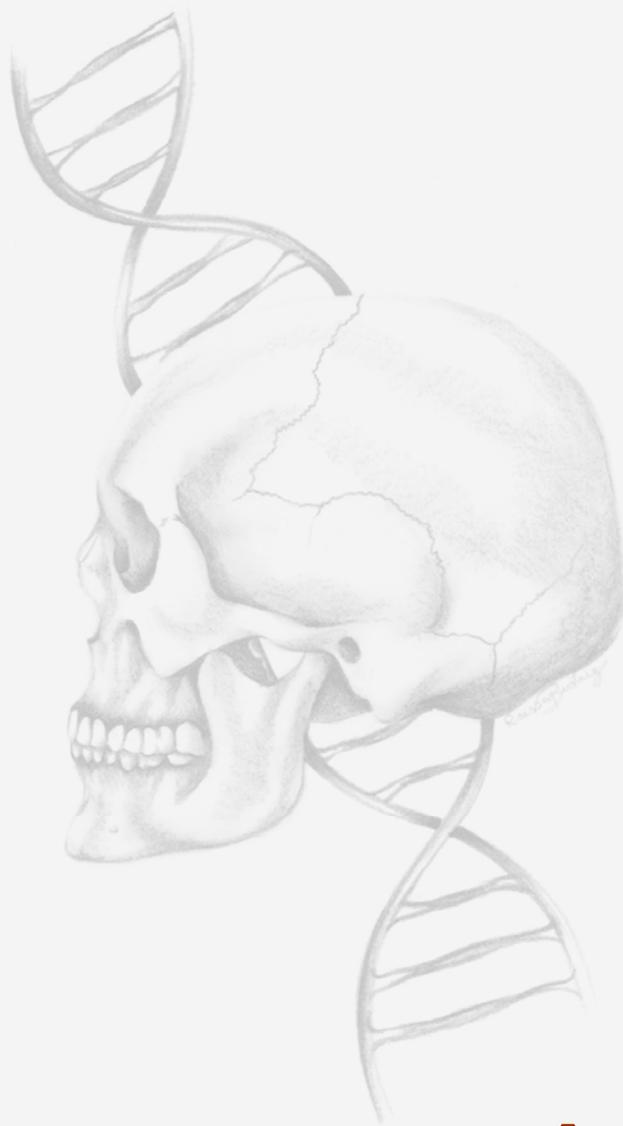
- HENDLER, B. H.; QUINN, P.D. Fatal mediastinitis secondary to odontogenic infection. **J Oral Surg**, v. 36, p. 308-10, Apr. 1978.
- HERZBERG, M. C.; WEYER, M. W. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 151-160, July 1998.
- HUGOSON, A.; JORDAN, T. Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease. **Comm Dent Oral Epidemiol**, v. 10, n. 4, p. 187-192, 1982.
- HUGOSON, A. et al. Distribution of periodontal disease in a Swedish adult population 1973, 1983 and 1993. **J Clin Periodontol.**, v.25, n.7, p.542-548, July 1998.
- INGRAM, H. R. et al. Abscesses of the frontal lobe of the brain secondary to covert dental sepsis. **The Lancet**, v. 2, p. 497, Sep. 1978.
- JANKET, S. J. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 95, n. 5, p.559-569, May 2003.
- JERVOE-STORM, P. M. et al. Comparison of curet and paper point sampling of subgingival bacteria as analyzed by real-time polymerase chain reaction. **J Periodontol**, v. 78, n. 5, p. 909-917, May 2007.
- JOHNSON, G. K.; GUTHMILLER, J. M. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. **Periodontol 2000**, v. 44, p. 178-194, 2007.
- JOSHIPURA, K. J. The relationship between oral conditions and ischemic stroke and peripheral vascular disease. **J. Am. Dent. Assoc**, v. 133, p. 23S-30S, June 2002.
- JOSHIPURA, K. J. et al. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. **Stroke**, v. 34, n. 1, p. 47-52, Jan. 2003.
- KINANE, D. F.; LOWE, G. D. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. **Periodontol 2000**, v. 23, p. 121-126, Jun. 2000.
- KINANE, D. F.; RADVAR, M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 68, n. 5, p. 467-472, May 1997.
- KLEIN, D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. **Trends Mol Med**, v.8, n.6, p.257-260, June 2002.
- KOZAROV, E. et al. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. **Microbes Infect**, v. 8, n. 3, p. 687-693, Mar. 2006.
- KRASSE, B. Serendipity or luck: stumbling on gingival crevicular fluid. **J Dent Res**, v. 75, n. 9, p.1627-1630, Sep. 1996.
- KRISTENSEN B. et al. Epidemiology and etiology aged 18 to 44 years in Northern Sweden. **Stroke**, v. 28, p. 1702-1709, 1997.

- LADEIA, R. T.; BARBOZA, C. C. **Doença periodontal e alterações sistêmicas.** Disponível em <<http://www.apcd.org.br/biblioteca/jornal/2002/08/coa.asp>>. Acesso em: 28 fev. 2005.
- LAMONT, R.J.; YILMAZ, O. In or out: the invasiveness of oral bacteria. **Periodontol** **2000**, v. 30, p. 61-69, 2002.
- LENO, C. et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. **Stroke**, v. 24, p. 792-795, 1993.
- LIBBY, P. Arteriosclerosis: o novo ponto de vista. **Scient Amer Bras**, v. 1, p. 54-63, May 2002.
- LINDSBERG, P. J., GRAU, A. J. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. **Stroke**, v. 34, n. 10, p. 2518-2532, Oct. 2003.
- LISTGARTEN, M. A.; SCHIFTER, C. C.; LASTER, L. 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 12, n. 3, p. 225-238, Mar. 1985.
- LOE, H.; HOLM-PEDERSEN, P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. **J Periodont Res**, v. 3, n. 4, p. 171-177, 1965.
- LÖEE, H.; SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. **Acta Odontol Scand**, v. 21, p. 533-551, 1963.
- LOESCH, W. J. et al. The relationship between dental disease and cerebral vascular accident in elderly in United States Veterans. **An of Periodont**, v. 3, n. 1, p. 161-174, July 1998.
- LOOMER, P. M. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. **Periodontol** **2000**, v. 34, p. 49-56, 2004.
- LOPÉZ, N. J.; SMITH, P. C.; GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol**, v. 73, p. 911-924, 2002.
- LÓPEZ, N. J. et al. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. **J Periodontol**, v. 76, p. 2144-2153, 2005.
- LOWE, G. D. Dental disease, coronary heart disease and stroke, and inflammatory markers: what are the associations, and what do they mean? **Circulation**, v. 109, n. 9, p. 1076-1078, Mar. 2004.
- MACPHEE, T; COWLEY, G. The environment of the tooth. In: _____. **Essentials of periodontology and periodontics**. Oxford London Edimburgh Melbourne: Blackwell Scientific Publication, 1995. p.17-27.
- MANDEL, I. D. The diagnostic uses of saliva. **J Oral Pathol Med**, v. 19, p. 119-125, 1990.

- MARANGONI, G. et al. A utilização de testes de diagnóstico em pacientes com periodontite em progressão lenta. **Periodontia**, v. 6, n. 1, p. 24-27, 1997.
- MATAR, G.M. et al. Two-step PCR-based assay for identification of bacterial etiology of otitis media with effusion in infected Lebanese children. **J Clin Microbiol**, v. 36, n. 5, p. 1185-1188, May 1998.
- MATILLA, K. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. **Br Med J**, v. 298, p. 779-782, 1989.
- MEDEIROS, U. V.; CARVALHO, J. C. C. Estudo sobre as condições da saúde bucal da população: programa comunitário de atenção periodontal. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 44, p. 165-170, 1990.
- MORGAN, H.; WOOD, M. W.; MURPHEY, F. Experience with 88 consecutive cases of brain abscess. **J Neurosurg**, v. 38, n. 6, p. 698-704, 1973.
- MORRISON, H. I.; ELLISON, L. F.; TAYLOR, G. W. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. **J Cardiovasc Risk**, v. 6, n. 1, p. 7-11, Feb. 1999.
- NENCINI, P. et al. Incidence of stroke in Young adults in Florence, Italy. **Stroke**, v. 19, p. 977-981, 1998.
- NORDERYD, O.; HUGOSON, A. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population: a cross-sectional study. **J Clin Periodontol**, v. 25, n. 12, p.1022-1028, Dec. 1998.
- NOVAES JÚNIOR, A. B.; NOVAES, A. B. Compliance with supportive periodontal therapy. Part 1. Risk of non-compliance in the first 5-year period. **J Periodont Res**, v. 70, n. 6, p. 679-82, June 1999.
- O'BRIEN-SIMPSON, N. M. et al. Antigens of bacteria associated with periodontitis. **Periodontol 2000**, v. 35, p. 101-134, 2004.
- OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: patogenesis. **Ann Periodontol**, v. 1, n. 1, p.821-878, Nov. 1996.
- OPPERMAN, R.V. et al. Epidemiologia das doenças periodontais. **Periodontia**, v. 15, n. 4, p. 63-76, 2005.
- PAGE, R. C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 108-120, 1998.
- PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases: epidemiology. **Ann Periodontol**, v. 1, n. 1, p. 1-36, Nov. 1996.
- PAPAPANOU, P. N.; LINDHE, J. Epidemiologia da doença periodontal. In: LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia** Oral. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap. 2, p. 43-65.
- PASSANEZI, E.; SANT'ANA, A. C. P. Papel da oclusão traumatogênica em

- periodontia e implantologia. In: TUNES, U. R.; RAPP, G. **Atualização em periodontia e implantodontia**. São Paulo: Artes Médicas, 1999. cap. 14, p.253-293.
- PASSANEZI, E. et al. Planejamento periodontal tendo em vista tratamentos estético e protético. In: GONÇALVES, E. A. N.; FELLER, C. **Atualização na clínica odontológica**. São Paulo: Artes Médicas, 1998. cap. 20, p.481-540.
- PINTO, V. G. Brasil: uma visão geral em 1995. **Atualidade odontológica**, v. 11, p.27-35, 1995.
- PINTO, V. G. Epidemiologia das doenças bucais no Brasil. In: KRIGGER L (Coord.). **Promoção de saúde bucal**. São Paulo: Artes Médicas, 1997. p. 27-41.
- PINTO, V. G. **Saúde bucal coletiva**. 4. ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000. 541p.
- PRIBERAM. Dicionário On Line. Disponível em <http://www.priberam.pt/dlpo/definir_resultados.aspx>. Acesso em: 11 abr. 2007.
- PROTAZIO, L. da L. et al. **Endotélio: doenças cardiovasculares**, São Paulo: Atheneu, 2003.
- PUSSINEN, et al. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. **Stroke**, v. 35, n. 9, p. 2020-2023, Sep. 2004.
- ROBERTS, F. A.; DARVEAU, R. P. Beneficial bacteria of the periodontium. **Periodontol 2000**, v. 30, p. 40-50, 2002.
- ROSS, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. **New England J Med**, v. 340, p. 115-126, 1999.
- SACCO, R. L.; HAUSER, W. A.; MOHR, J. P. Hospitalized stroke in blacks and hispanics in Northern Manhattan. **Stroke**, v. 22, p. 1491-1496, 1991.
- SAKAMOTO, M., et al. Rapid detection and quantification of five periodontopathic bacteria by real time PCR. **Microbiol Immunol**, v. 45, n. 1, p. 39-44, 2001.
- SAMSON, D.; CLARK, K. A. A current review of brain abscess. **Am J Med**, v. 54, n. 2, p. 201-210, Feb. 1973.
- SANTOS, C. F. et al. Molecular cloning and sequencing of the cDNA for rat mesenteric arterial bed elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 39, n. 5, p. 628-635, May 2002.
- SANTOS, C. F. et al. Functional role, cellular source and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 285, n. 2, p. H775-83, Aug. 2003.
- SHELBURNE, C. E. et al. Quantitation of bacteroides forsythus in subgingival plaque comparison of immunoassay and quantitative polymerase chain reaction. **J Microbiol Methods**, v. 39, n. 2, p. 97-107, Jan. 2000.

- SIEGEL, I. A. Permeability of the oral mucosa. In: MEYER, J.; SQUIER, C. A.; GERSON, S. J. **The structure and function of oral mucosa**. Oxford: Pergamon Press, 1984. p. 95-108.
- SLOTS, J. Bacterial specificity in adult periodontitis: a summary of recent work. **J Clin Periodontol**, v. 13, n. 10, p. 912-917, Nov. 1986.
- SLOTS, J; KAMMA, J. J. General health risk of periodontal disease. **Int Dent J**, v. 51, p. 417-427, Dec. 2001.
- SOCRANSKY, S. S. Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. **Periodontol 2000**, v. 20, p. 341-360, 1999.
- SOCRANSKY, S. S. et al. New concepts of destructive periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 11, p. 21-32, 1984.
- SOCRANSKY, S. S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **J Clin Periodontol.**, v. 25, n. 2, p.134-144, Feb. 1998.
- SODER, P. O. et al. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. **Stroke**, v. 36, n. 6, p. 1195-1200, Jun. 2005.
- SYRJANEN, J. et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. **J Intern Med**, v. 225, p. 179-184, 1989.
- UMEDA, M. et al. The utility of whole saliva to detect the oral presence of periodontopathic bacteria. **J Periodontol**, v. 69, p. 828-833, 1998.
- van WINKELHOFF, A. J.; RAMS, T. E.; SLOTS, J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. **Periodontol 2000**, v. 10, p.45-78, Feb. 1996.
- van WINKELHOFF, A. J.; SLOTS, J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in nonoral infections. **Periodontol 2000**, v. 20, p. 122-135, Jun. 1999.
- WAKAI, K. et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. **J Clin Periodontal**, v. 26, p. 664-72, 1999.
- WILSON JÚNIOR, T. G. Compliance and its role in periodontal therapy. **Periodontol 2000**, v. 12, p. 16-23, 1996.
- WU, T. et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and recurrent infection. **Stroke**, v. 160, n. 9, p. 2749-2755, Oct. 2000.
- ZEE, K. Y.; SAMARANAYAKE, L. P.; ATTSTRÖM, R. Predominant cultivable supragingival plaque in chinese "rapid" and "slow" plaque formers. **J Clin Periodontol**, v. 23, p. 1025-1031, 1996.
- ZÉTOLA, V.H.F. et al. Acidente vascular cerebral em pacientes jovens. Análise de 164 casos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3-B, p. 740-745, 2001.



APÊNDICES

APÊNDICE A - CARTA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Este estudo será realizado para investigar se a doença periodontal pode ter influenciado o desenvolvimento do acidente vascular apresentado pelo paciente com o objetivo de reduzir a incidência dessa doença na população. Para isso, será realizado exame clínico da boca para analisar as condições da gengiva e dos dentes e coletado uma pequena quantidade de saliva para exame laboratorial. Também serão feitas perguntas sobre o que já ocorreu com o paciente (Doenças gerais doenças na boca, incluindo cárie e doença na gengiva). Esses procedimentos não são invasivos e, portanto, não doem e não trazem nenhum tipo de risco aos pacientes. Com este trabalho, outras pessoas podem ser beneficiadas pela adoção de medidas preventivas.

É garantido aos pacientes ou aos seus responsáveis legais, caso o primeiro esteja impossibilitado de responder por si só, ter qualquer dúvida esclarecida quanto aos procedimentos que serão realizados, riscos que estarão correndo eventualmente, se serão tratados posteriormente e quais os benefícios de sua participação na pesquisa. Também está garantido o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento. A identidade dos seus participantes será mantida em sigilo, mantendo o seu caráter confidencial das informações relacionadas a sua privacidade.

Os autores se comprometem a manter os pacientes atualizados quanto às informações obtidas durante o estudo, mesmo que essa informação possa afetar o desejo do paciente ou seu responsável legal em continuar participando do mesmo. Caso haja algum prejuízo ao paciente decorrente dos procedimentos da condução deste estudo, esta por direito garantido aos pacientes a disponibilidade de tratamento médico e indenização legal por parte da instituição. Se houver algum gasto financeiro correlacionado à pesquisa estes serão absorvidos pela mesma.

_____, _____ de _____ de _____.

Autor do trabalho

Ciente: _____
Paciente ou responsável legal

RG: _____

Formatado: Justificado,
Espaçamento entre linhas: 1,5
linha, Tabulações: 0,95 cm, À
esquerda

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

portador da célula de identidade _____, após leitura minuciosa da **CARTA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o paciente ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (artigo 9º do Código de Ética Odontológica).

Por estarem de acordo assino o presente termo.

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou
responsável legal.

Assinatura do autor

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE SAÚDE

1- Identificação do paciente:

Data do exame:

Número do prontuário:

Nome:

Endereço residencial:

Cidade:

Estado:

Telefone:

Idade:

Data de nascimento:

Gênero:

Estado civil:

Nível de instrução:

Profissão:

2- História médica pregressa:

Apresenta reação alérgica a:

Anestesia dentária sim nega não sabe

Penicilina ou outros antibióticos sim nega não sabe Qual?

Sulfa sim nega não sabe

Aspirina sim nega não sabe

Outras substâncias ou alimentos sim nega não sabe Qual?

Está ou estava sob cuidados médicos? sim nega não sabe

Qual o motivo?

Fazia uso de algum medicamento? sim nega não sabe

Qual(is)?

Nome do médico responsável:

Já tomou cortisona? sim nega não sabe

Há quanto tempo?

Por quê?

Quais das seguintes doenças tem ou já teve? (Em caso de resposta afirmativa, especificar qual)

- Febre reumática: sim nega não sabe

- Doenças cardiovasculares sim nega não sabe

- Hipertensão arterial sim nega não sabe
- Enxaqueca sim nega não sabe
- Tonturas ou desmaios sim nega não sabe
- Diabetes sim nega não sabe
- Tontura sim nega não sabe
- Anemia sim nega não sabe
- Dor nas juntas? sim nega não sabe
- Úlcera no estômago ou duodeno sim nega não sabe
- Tuberculose sim nega não sabe
- Câncer sim nega não sabe
- Traumatismo craniano sim nega não sabe
- Acidente automobilístico sim nega não sabe
- Doenças congênitas (ao nascer) sim nega não sabe
- Trombose sim nega não sabe
- Vasculite sim nega não sabe
- Colesterol alto? sim nega não sabe
- Doença infecto-contagiosa? sim nega não sabe Qual?

Algum membro da família excluindo-se o próprio paciente apresenta ou apresentou alguma das seguintes alterações (em caso afirmativo, especificar):

- Doenças cardiovasculares sim nega não sabe
- Diabetes sim nega não sabe
- Hipertensão arterial sim nega não sabe
- Câncer sim nega não sabe
- Infarto do miocárdio sim nega não sabe
- Acidente vascular cerebral sim nega não sabe
- Colesterol alto sim nega não sabe

Já fez quimioterapia? Especifique. sim nega não sabe

Já fez radioterapia? Especifique sim nega não sabe

Fuma? sim nega O que? Número/dia:

Já fumou? sim nega Há quanto tempo parou? Número/dia:

Bebe?

Se sim, com que frequência e há quanto tempo?

Usa drogas?

Se sim, qual tipo, com que frequência e há quanto tempo?

Sofreu alguma operação nos últimos 10 anos? sim nega não sabe

Se sim, especificar.

Sofreu alguma variação de peso ultimamente? sim nega não sabe

aumentou diminuiu Por quê?

Para mulheres apenas:

- Está grávida? sim nega não sabe

- Se sim, de quanto tempo?

- Já esteve grávida? sim nega não sabe

- Quantas vezes? Há quanto tempo?

- Número de abortos:

- Número de filhos nascidos vivos:

- Toma anticoncepcional sim nega não sabe

Qual? Há quanto tempo?

- Faz terapia de reposição hormonal? sim nega não sabe

Há quanto tempo?

- Tem ou teve algum problema correlacionado ao ciclo menstrual?

sim nega não sabe Se sim, especifique:

3- História odontológica:

Frequência ao dentista: a cada _____ meses/ anos

Última vez que foi ao dentista:

História de tratamento periodontal prévio: () sim () nega

A gengiva costuma sangrar quando escova os dentes? () sim () nega

Já fez tratamento de gengiva alguma vez? () sim () nega

Se sim, faz quanto tempo?

Tinha ou tem dor em algum dente? () sim () nega

Teve abscesso em algum local da boca? () sim () nega

Já perdeu dentes? () sim () nega Por que?

Já teve hemorragia após a extração de dentes?

Frequência de escovação:

Uso de fio dental?

Uso de soluções para bochecho?

4- História da doença atual:

Número do quarto do paciente:

Tipo de alteração apresentada:

Tempo de hospitalização:

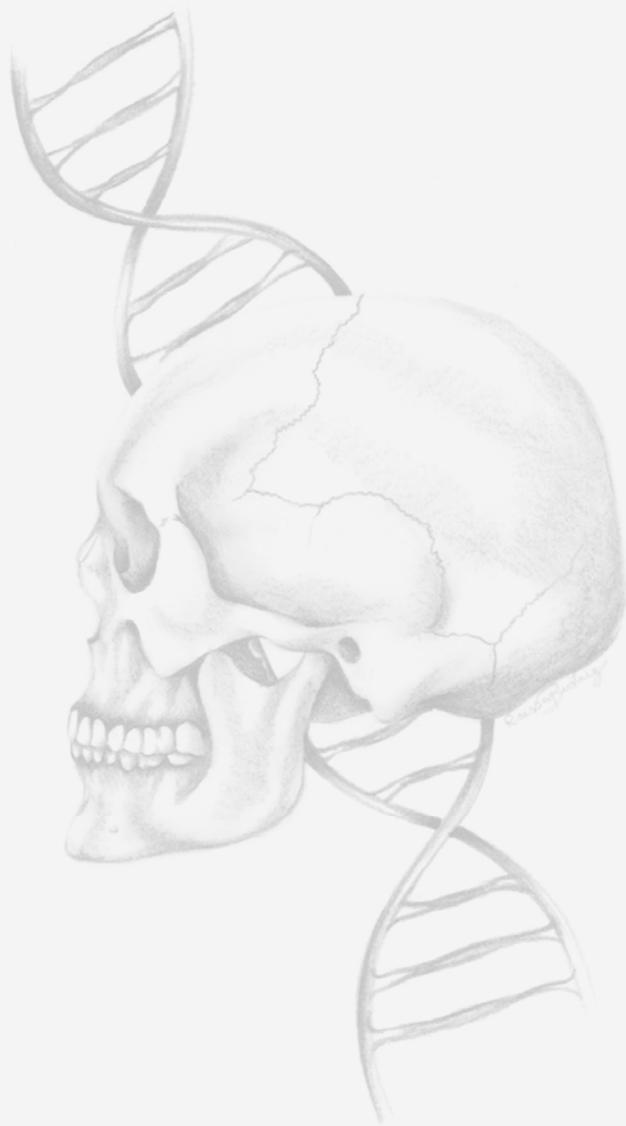
Como são realizadas as medidas de higiene bucal durante a fase de hospitalização?

Quem é o responsável pela higienização?

Responsável pelas respostas fornecidas:

APÊNDICE E – TABELA – IDADE, TIPO DE AVC E FATORES DE RISCO DO GRUPO TESTE

PACIENTE	IDADE	TIPO DE AVC (ISQUÊMICO (I) HEMORRÁGICO (H))	FATORES DE RISCO		
			DOENÇA PERIODONTAL (DP)	HIPERTENSÃO (H)	DIABETE (D) FUMANTE (F)
1	63	I	DP	H	F
2	52	H	DP	H	F
3	36	H	DP	H	
4	56	I	DP	H	
5	55	H	DP	H	
6	72	H	DP	H	
7	48	I	DP	H	
8	61	I	DP	H	
9	69	I	DP	H	F
10	71	H	DP	H	
11	59	I	DP		
12	35	H	DP	H	F
13	56	I	DP	H	F
14	78	I	DP	H	D – F
15	80	I	DP	H	
16	57	I	DP	H	
17	41	I	DP	H	D
18	78	I	DP	H	F
19	60	H	DP		
20	48	I	H		



ANEXOS

**ANEXO A – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL
NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO – TUBARÃO/SC**

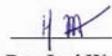
SOCIEDADE DIVINA PROVIDÊNCIA • Hospital Nossa Senhora da Conceição

**Autorização**

Tubarão (SC), 27 de março de 2006

Venho por meio desta autorizar a realização do trabalho de pesquisa da cirurgiã – dentista **Janaína Salomon Ghizoni, CRO nº 80386/SP**, intitulado “Avaliação da correlação da Doença Periodontal com Acidente Vascular Cerebral por meio da identificação e quantificação de ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETENCOMITAS e PORPHYROMONAS GINGILIS por PCR e RTPCR.”

Atenciosamente,



Dr. José Warmuth Teixeira
Presidente da Comissão de Ética Médica
Hospital Nossa Senhora da Conceição

**ANEXO B – APROVAÇÃO DO SETOR DE NEUROLOGIA/NEUROCIRURGIA DO
HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO – TUBARÃO/SC,
PARA DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA**



SOCIEDADE DIVINA PROVIDÊNCIA
HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO

CERTIDÃO

Certifica-se para os devidos fins que JANAÍNA SALOMON GHIZONI, RG N° 5C/3.227.676, pós-graduanda do curso de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP/SP, está autorizada a freqüentar o Hospital Nossa Senhora da Conceição, mais especificadamente o setor da Neurologia/Neurocirurgia, com o objetivo de efetuar projeto de pesquisa em doença periodontal em pacientes com acidente vascular cerebral-AVC, podendo para tanto, desde que prévia a expressamente autorizada pelos pacientes ou pelos seus responsáveis legais, examinar prontuários, fazer exames clínicos, entrevistas, publicações, tirar fotografias e tudo o mais que se fizer necessário para o projeto.

E por ser a expressão da verdade, firma-se a presente, inclusive com o acordo do Médico do setor da Neurologia/Neurocirurgia, que terá validade enquanto durar o projeto de pesquisa.

Tubarão, 15 de julho de 2005.

Marcos Flávio Ghizoni
Neurocirurgião CRM 1355

Ilda Sacheti (Ir. Enedina)
Diretora Geral-HNSC

Estas espécies bacterianas podem entrar na corrente sanguínea acarretando uma propriedade aterogênica que se pode explicada pelo composição de lipopolissacarídeo (endotoxinas) destas bactérias. Os macrófagos são ativados e induzidos a conversão em células vacuolares. **(PUSSIEN; KOZAROV)**

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* que possuem capacidade de agregar plaquetas e se disseminar através da corrente sangüínea, podem contribuir para a formação de trombos, para a ocorrência da aterosclerose, para o aumento do risco de isquemia, para eventos tromboembólicos agudos e infarto do miocárdio (Herzberg & Meyer, 1998).

As espécies *Porphyromonas gingivalis* são adaptados para sobreviver na bolsa periodontal e sua membrana externa de lipopolissacarídeo é capaz de desregular a E-seletina e a interleucina-8, dessa forma, bloqueando a resposta inflamatória superficial do hospedeiro. **(ROBERTS; DARVEAU)** Os lipopolissacarídeos (LPS) e outros componentes microbianos em corrente sanguínea pode provocar uma resposta imunológica sistêmica. Anticorpos agem contra as bactérias podendo não reconhecê-las e ligarem-se as bactérias alvo, como também podem reagir com receptores dos tecidos do hospedeiro. **(VAN WINKELHOFF)**

A inflamação profunda oferece às bactérias nutrientes através do fluxo sulcular aumentado e dos produtos sanguíneos do epitélio ulcerado da bolsa. À medida que se formam as bolsas periodontais, o epitélio é a única barreira entre os biofilmes microbianos e o tecido conjuntivo. As finas camadas do epitélio freqüentemente ulceradas e facilmente invadidas, permitindo o acesso bacteriano ao tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. **(PAGE)** Assim o *P.g.* pode bloquear os passos iniciais da resposta inflamatória que normalmente limita e controla a invasão microbiana, e ainda, permite o sobre

crescimento dele próprio e de outras bactérias gram-negativas nas bolsas periodontais. **(DARVEAU)**

Com o processo inflamatório e infeccioso, os tecidos estão altamente vascularizados, a invasão tecidual e celular pelo *A.a.* e *P.g.* pode ser um meio pelo qual estas bactérias obtêm acesso à corrente sanguínea e estabelecendo infecções em lugares remotos. **(LAMONT)**

As propriedades invasivas destas bactérias, principalmente de invadir células do epitélio bucal espalhando-se de célula para célula por meio de endocitose, parece ser capaz de colonizar grande parte dos tecidos subepiteliais. A natureza anaeróbia facultativa do *A.a.* facilita a sobrevivência do organismo nos tecidos humanos. **(VAN WINKELHOFF)**

Fatores sistêmicos atuam como coadjuvantes, e não determinantes da doença periodontal, descrevendo que os mesmos, ou aqueles que se correlacionarem com a condição geral do paciente, seriam capazes de modificar o curso da doença periodontal ao determinar quebra na resistência dos tecidos, afetando sua capacidade de resposta à agressão, impedindo a regeneração. As bacteremias transitórias não apresentam seqüelas clínicas e podem ser eliminadas pelo sangue pelos mecanismos de defesa em 10 minutos. Entretanto, nos portadores de lesões cardiovasculares congênitas ou conseqüentes à febre reumática, a bacteremia representa séria ameaça, pois as bactérias podem alojar na válvula afetada e levar a endocardite bacteriana. **(RIGUEIRA)**

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)