

PROTEÍNA C REATIVA, ATHEROSCLEROSE E DOENÇAS PERIODONTAIS

C-REACTIVE PROTEIN, ATHEROSCLEROSIS AND PERIODONTAL DISEASES

Sérgio **SPEZZIA**^{1*}, Roberto **CALVOSO JÚNIOR**²

1. Cirurgião Dentista e Especialista em Saúde da Mulher no Climatério pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP – USP); 2. Médico. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor do Curso de Especialização em Saúde da Mulher no Climatério da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP – USP)

* Rua Silva Bueno, 1001, Ipiranga, CEP 04208-050 – São Paulo – SP – Brasil. E-mail: sergiospezzia@hotmail.com

Recebido em 30/06/2013. Aceito para publicação em 16/07/2013

RESUMO

A Proteína C Reativa (PCR) é um marcador de processos inflamatórios liberada pelo fígado, bastante sensível, utilizada clinicamente para diagnóstico, controle, terapia e acompanhamento de diversas patologias inflamatórias típicas, agindo como mediador do fator de risco para aterosclerose e doenças periodontais. O objetivo deste trabalho é o de avaliar a importância do tratamento periodontal, frente a concentrações elevadas de PCR, levando em consideração o fato de que a doença periodontal pode contribuir para o aumento do estado inflamatório do indivíduo, determinando possível progressão ou exacerbação da aterosclerose. A terapia baseia-se na prevenção e/ou tratamento da doença periodontal. A placa dental deve ser removida por meios mecânicos e/ou químicos. Procedem-se também, à raspagem e polimento coronariorradicular com ênfase na limpeza das raízes. Desta forma, pretendeu-se obter regressão do marcador inflamatório. Concluiu-se que, doenças periodontais e doenças cardiovasculares, destacando-se a aterosclerose, são frequentemente encontradas e dividem fatores de risco semelhantes. Portanto, a associação entre as duas doenças parece ser de importância significativa para a saúde da população.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação, aterosclerose, doenças periodontais.

ABSTRACT

The C-reactive protein (CRP) is a marker of inflammatory processes, released by the liver, quite sensitive clinically used for diagnosis, control, monitoring of therapy and other medical conditions typical inflammatory, acting as agent of a risk factor for atherosclerosis and periodontal diseases. The purpose of this work is to evaluate the importance of periodontal treatment, forward to high concentrations of CRP, taking into consideration the fact that the periodontal disease can contribute to the increase of the state of inflammatory character or determining

possible progression of atherosclerosis exacerbation. Therapy is based on the prevention and/or treatment of periodontal disease. Dental board must be removed by mechanical means and/or chemical. Making also the scaling and polishing dentals, with emphasis on cleaning of roots. Thus, you want to get up regression of inflammatory marker. We concluded that cardiovascular and periodontal disease, pointing to atherosclerosis, and are often found share similar risk factors. The association between the two diseases appears to be meaningful and relevant to the health of the population.

KEYWORDS: Inflammation, atherosclerosis, periodontal diseases.

1. INTRODUÇÃO

A inflamação constitui um processo inespecífico de defesa do organismo em resposta a diversos tipos de agressões (química, física ou biológica), e tem como objetivo promover o restabelecimento das condições de integridade tecidual, isolar e destruir o organismo agressor, além de ativar o processo de reparação necessário para o retorno do organismo às funções normais¹.

Na fase aguda da inflamação, uma série complexa de reações é observada, incluindo alterações vasculares, humorais, neurológicas e celulares. Uma das principais proteínas plasmáticas desta fase é a Proteína C Reativa (PCR), que aumenta proporcionalmente à intensidade da agressão e destruição tecidual. A PCR é o marcador de atividade inflamatória em maior quantidade, sendo a mais estudada por sua capacidade de elevação e dependência com o estímulo inflamatório².

Esta proteína é liberada pelo fígado e representa um sinalizador não-específico de infecções e agressões ao

organismo, utilizada rotineiramente na avaliação de pacientes com distúrbios inflamatórios de qualquer natureza³.

Constitui também, um mediador inflamatório utilizado como preditor do risco cardiovascular. Pode ser utilizada como auxiliar no diagnóstico, controle, terapia e acompanhamento de diversas patologias por ser sensível e precoce indicador de processos inflamatórios. Faz parte da resposta imunológica inata e desempenha diversas funções, tais como, opsonizar partículas estranhas. Na opsonização, anticorpos ligam-se em diferentes locais na superfície do microorganismo, envolvendo-o. Possui capacidade de potencializar a produção de interleucinas (IL-2, IL-1beta, TNF-alfa, IL-6) por macrófagos periféricos e monócitos sanguíneos, e é conhecida por ser um mediador antiinflamatório e estar envolvida na função microbicida e fagocítica⁴.

A utilização clínica da PCR é justificada por ajudar a avaliar a presença, extensão e atividade do processo inflamatório, assim como monitorar a evolução e resposta terapêutica⁵.

Concentrações normais da proteína variam de população para população, encontrando-se variação média entre 0,25 e 0,50 mg/dL. A PCR começa a ser secretada cerca de 6 horas após o estímulo inflamatório. A partir daí, as concentrações duplicam a cada 8 horas e atingem o pico por volta de 48 horas. Após a suspensão ou cessação do estímulo, diminuem rapidamente, apresentando meia-vida curta, com período entre 8 e 12 horas.

Enquanto persistir a inflamação, elevadas concentrações de PCR serão encontradas no organismo. Na ausência de estímulo crônico, normaliza-se em 3 a 4 dias. Em estados inflamatórios crônicos as concentrações podem permanecer altas indefinidamente^{6,7,8}.

Assim, o objetivo deste trabalho é o de avaliar a importância do tratamento periodontal, frente a concentrações elevadas de PCR, levando em consideração o fato de que a doença periodontal pode contribuir para o aumento do estado inflamatório do indivíduo, determinando possível progressão ou exacerbação da aterosclerose.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada a busca nas bases de dados bibliográficas Pubmed, Scopus, Lilacs de estudos envolvendo variações dos níveis de proteína C reativa em situações em que ambas patologias, aterosclerose e doenças periodontais estavam presentes, manifestando seu potencial inflamatório. A procura dos artigos, foi limitada entre os anos de 1963 e 2007, usando-se como descritores: Inflamação (Inflammation), Aterosclerose (Atherosclerosis) e Doenças Periodontais (Periodontal Diseases), que foram adequados conforme cada base. Em alguns casos os descritores apresentaram modificações para emprego na

expressão de busca. Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 35 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto. Alguns artigos encontrados foram excluídos por meio de leitura seletiva e analítica por não se enquadrarem à temática pesquisada.

3. DESENVOLVIMENTO

Aterosclerose

A aterosclerose, do grego *athero* (material pastoso mole) e *sclerosis* (endurecimento), consiste no fenômeno observado na obstrução das artérias de médio e grande calibre, sendo a principal causa de incapacidade e morte entre os adultos no mundo ocidental. Trata-se de uma doença degenerativa, progressiva, na qual os componentes trombóticos e inflamatórios de baixa intensidade têm papel importante. É um processo crônico e sistêmico, caracterizado por resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial, marcada por estimulação inflamatória crônica nos indivíduos em que ela é mais evidente, sendo nesses pacientes o risco de doença arterial coronária aparentemente maior. Os processos inflamatórios da aterosclerose, promovem ação local nos vasos, além de poder atuar à distância. Ao combater um processo inflamatório, o corpo libera mediadores inflamatórios que podem cair na corrente sanguínea sendo levados para lugares distantes. Esses mediadores são capazes de estimular os glóbulos brancos nas placas ateromatosas, levando assim ao crescimento ou ao rompimento das placas^{9,10,11}.

Doença Periodontal

A doença periodontal é uma doença infecciosa, crônica e assintomática, advinda da exposição do periodonto a ação de bactérias que se aderem a superfície dentária e é de natureza não descamativa¹². É resultante da destruição dos tecidos ao redor dos dentes por ação de periodontopatógenos específicos, sendo que, a presença de lipopolissacarídeos e exotoxinas produzidas por estes microorganismos ativam os mecanismos imuno-inflamatórios, desencadeando resposta inflamatória. A inflamação leva à produção local de citocinas e mediadores biológicos que causam destruição, tanto dos microorganismos quanto do tecido sadio: periodonto de proteção e sustentação dos dentes^{13,14,15,16}.

Pelo fato de ser causada por bactérias, as doenças periodontais são consideradas um foco de infecção. Definida como alteração patológica de caráter inflamatório dos tecidos gengivais (gengivite), que pode ou não progredir para o periodonto de sustentação, resultando em

perda de inserção dentária (periodontite) provocada pelo acúmulo local do biofilme dentário^{17,18}.

A etiologia primária das doenças periodontais deve-se à presença da placa dental bacteriana. Com o estabelecimento da placa, endotoxinas (lipopolissacarídeos) e citocinas (especialmente Tromboxano A₂, Interleucina 1-beta, Interleucina-6 e Fator de Necrose Tumoral), iniciam e perpetuam o processo inflamatório. Essas bactérias são formadoras do biofilme dental, que pode conter mais de 400 espécies microbianas na margem gengival e no interior do sulco gengival ou da bolsa periodontal, com cerca de 2 x 10¹⁰ bactérias/grama, inclusive com as espécies Gram-negativas anaeróbias típicas das enfermidades periodontais. As bactérias formadoras deste biofilme são habitantes normais da cavidade bucal, que se acumulam sobre uma película que recobre a superfície dos dentes mesmo que os procedimentos de limpeza sejam convenientemente realizados. A colonização bacteriana ocorre normalmente e em poucas horas. Não havendo interferência no processo, o biofilme dental modificar-se-á quantitativa e qualitativamente, quando fica mais propício o aparecimento da doença periodontal inflamatória¹⁹. O biofilme dental caracteriza-se por um agente determinante para o desenvolvimento da cárie dentária e de periodontopatias. O controle mais eficaz do biofilme dental torna-se viável através de higienização adequada por meio de escovação e do uso de fio dental ou de fita dental.

Inter-relação entre Proteína C Reativa, Aterosclerose e Doenças Periodontais (DP)

A DP tem alcançado destaque na área médica após a identificação de conexões entre essa enfermidade e as condições sistêmicas. Entretanto, tais ligações ocorrem não mais sob o ponto de vista de que as condições sistêmicas são as interferentes no curso da doença periodontal como fatores modificadores, mas considerando que as DPs, também podem, por sua vez, interferir nas condições sistêmicas, como é o caso da periodontite que pode provocar elevação do risco de parto prematuro e, conseqüentemente, nascimento de bebês de baixo peso, bem como pode interferir no diabetes, nas doenças respiratórias e cardiovasculares²⁰.

Bactérias relacionadas com essa doença podem ser carregadas por via sanguínea ou linfática para locais distantes do organismo, podendo causar processos infecciosos à distância. A ocorrência de bacteremia é conhecida há muito tempo, principalmente quando se trata de doença periodontal, pois nesta, a proximidade de microorganismos com o tecido conjuntivo é considerável, em decorrência de que o epitélio da bolsa periodontal, repleto de bactérias anaeróbias Gram negativo, encontra-se ulcerado, permitindo o contato das bactérias da bolsa diretamente com o tecido conjuntivo gengival inflamado²¹.

As reações inflamatórias frente à placa bacteriana representam características predominantes de gengivite e periodontite. A destruição periodontal pode ser causada pelas enzimas produzidas pelas bactérias por reação imunológica, liberando substâncias responsáveis pela destruição do colágeno e do tecido ósseo e pelo lipopolissacarídeo (LPS) que é um componente da membrana externa dos microorganismos gram-negativos¹⁶.

Com relação à periodontite, por tratar-se de uma doença inflamatória caracterizada clinicamente pela destruição dos tecidos de suporte dental, tem sido associada ao avanço da aterosclerose, daí a importância da realização de procedimentos odontológicos que possibilitem remover o biofilme bacteriano, cessando assim, a presença da atividade inflamatória por influência bacteriana.

Ao longo da vida o organismo é acometido por uma série de infecções crônicas, dentre as quais, temos as DP. Estas infecções influenciam na formação continuada de processos de aterosclerose²².

Estudos demonstraram que a doença periodontal pode aumentar os níveis séricos de PCR^{23,24,25}. Concentrações elevadas de PCR favorecem, nas doenças cardiovasculares, a formação de trombos^{26,27}.

O grau inflamatório das doenças periodontais é capaz de potencializar o processo inflamatório proveniente da aterosclerose. Em pacientes com extensa doença periodontal, realiza-se aferição da intensidade da inflamação através da avaliação dos níveis de PCR. Nessa situação, têm-se níveis sempre elevados, comparando-se a indivíduos isentados da doença²⁸.

Indicação precípua para tratamento periodontal em cardíacos, advém da sua influência na diminuição dos níveis séricos de importantes marcadores de risco para doenças cardiovasculares, tais como: PCR e IL-6.

Um dos possíveis mecanismos de interação poderiam ser eventos patogênicos similares entre as duas doenças, já que cardiopatias e doenças periodontais são doenças comumente multifatoriais que dividem caminhos etiopatológicos comuns^{29,30}.

Doença periodontal e aterosclerose em conjunto, representam uma doença inflamatória e este pode ser o vínculo mais plausível entre as duas, pelo fato de que a doença periodontal pode contribuir para um estado inflamatório aumentado, que por sua vez contribui para a progressão ou a exacerbação da aterosclerose³¹.

Os níveis de PCR diminuem após a raspagem e a limpeza das raízes e do tratamento com medicamentos não-esteroidais³².

Nenhum estudo foi realizado sobre tratamento periodontal reduzindo doenças cardiovasculares, no entanto, há trabalhos demonstrando que apenas a terapia básica periodontal reduziu significativamente os níveis de PCR e IL-6³³. Pode-se analisar tal parâmetro aferido, apenas pela terapia realizada ou se pode associar a utilização do procedimento odontológico periodontal ao uso de an-

ti-inflamatórios²³, antibióticos locais³⁴ e antibióticos sistêmicos³⁵.

4. CONCLUSÕES

A Doença periodontal e a doença cardiovascular são frequentemente encontradas e dividem fatores de risco semelhantes, tais como idade, hábito de fumar, estresse, nível sócio-econômico, gordura corporal, entre outros.

Doença periodontal pode iniciar ou provavelmente exacerbar a patogênese da doença cardíaca por diversos mecanismos. Na aterosclerose eles atuam, tanto levando à ruptura da placa, quanto promovendo seu crescimento.

Pode ocorrer associação entre doença periodontal e doença cardiovascular de quatro formas diferentes: efeito discreto dos agentes infecciosos presentes no biofilme dentário, participando na formação da placa de ateroma; efeitos indiretos ou mediados pelo hospedeiro acionados pela infecção periodontal; predisposição genética, comum para ambas as doenças; fatores de risco comuns para as duas patologias.

Devido a estes fatores, destaca-se a importância do tratamento periodontal, pois dessa forma, reduz-se o número de microorganismos e seus produtos, assim como decresce a presença de substâncias liberadas pelo hospedeiro em resposta à presença do biofilme dentário, diminuindo o risco de alterações sistêmicas, dentre as quais tem caráter de destaque, as doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- [1] Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002; 2:40-8.
- [2] Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60(3):349-56.
- [3] Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.* 1992; 37:313-36.
- [4] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 115-26.
- [5] Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983; 34:141-212.
- [6] Shine B, De Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta.* 1981; 117(1):13-23.
- [7] Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radiiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993; 91(4):1351-7.
- [8] Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowr GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem.* 2000; 46(7):934-8.
- [9] Moriguchi EH, Vieira JLC. Aterogênese. São Paulo: Artes Médicas, 1999.
- [10] Silva JM, Devesa N, Gaspar E. Patogênese da aterosclerose (parte 1). *Med Int.* 2000; 7(1):42-54.
- [11] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9):1135-43.
- [12] Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults – Results after 6 years. *J Clin Periodontol.* 1981; 8(3):239-48.
- [13] Loe H, Anerud A, Boysen H. The natural history of periodontal disease in man: prevalence, severity and extent for gingival recession. *J Periodontol.* 1992; 63(3):489-95.
- [14] Page RC. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998; 3(1):108-20.
- [15] Brown LJ, Johns BA, Wall TP. The economics of periodontal diseases. *Periodontol.* 2000; 29:223-34.
- [16] Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 4ª edição, 2005
- [17] Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999; 138(5):S528-33.
- [18] Engebretson SP, Lalla E, Lamster IB. Periodontitis and systemic disease. *N Y State Dent J.* 1999; 65(8):30-2.
- [19] Christersson LA, Zambon RG, Dunford RG, Grossi SG, Genco RJ. Specific subgingival bacteria and diagnosis of gingivitis and periodontitis. *J Dent Res.* v. 68 (Spec Iss). 1989; 1633-39.
- [20] Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1):821-78.
- [21] Lindhe J. Tratado de periodontia e implantologia oral. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1999.
- [22] Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Korman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol.* 2000; 14:216-48.
- [23] Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107(2):347-52.
- [24] Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-Van Dillen PM, Van Der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000; 71(10):1528-34.
- [25] Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J.* 2003; 24(23):2099-107.
- [26] Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1):1-8.
- [27] LIBBY P, RIDKER PM. Inflammation and atherosclerosis. *JACC.* 2006; 48(9):A33-46 Suppl.
- [28] Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol.* 2000; 44:113-26.

- [29] Mackenzie RS Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *JADA*. 1963; 66:192-8.
- [30] Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol*. 2000; 71(12):1882-6.
- [31] Dave S, Batista EL Jr, Dyke TE V. Cardiovascular disease and periodontal disease: commonality and causation. *Compend Contin Educ Dent*. 2004; 25(7):supl.1:26-37.
- [32] Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol*. 2000; 23:9-12.
- [33] D'aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004; 83(2):156-60.
- [34] Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2003; 74:1231-6.
- [35] Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989; 298(6676): 779-81.

