

Invasão Microbiana: Infecção Focal e a Relação com Aterosclerose

Microbial Invasion: focal infection and relationship with atherosclerosis

Denise M. P. SPOLIDORIO¹, Carlos ESTRELA², Telma B. L. BEDRAN³, Marianne N. M. NOGUEIRA³, Leila S. COIMBRA³, Luís C. SPOLIDORIO¹

1 - Prof. Adjunto, Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

2 - Prof. Titular de Endodontia, Faculdade de Odontologia da UFG.

3 - Pós-Graduanda em Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

RESUMO

Os extraordinários avanços no desempenho de técnicas laboratoriais corroboram na evolução do entendimento dos mecanismos das doenças de modo geral, facilitando o tratamento e/ou a prevenção. De fato, informações equilibradas, acuradas e atuais estão colaborando de forma estimulante no estudo da relação entre doença periodontal e periapical crônica com o desenvolvimento ou estabelecimento de algumas doenças cardiovasculares. Dessa forma, o objetivo da presente trabalho foi

descrever de forma sucinta e objetiva a relação entre doença periodontal crônica e doença periapical como fatores de risco para o desenvolvimento ou estabelecimento da aterosclerose. Estudos epidemiológicos têm procurado demonstrar que indivíduos com doença periodontal ou periapical poderiam apresentar um aumento significativo do risco de desenvolver algumas doenças sistêmicas incluindo a aterosclerose.

PALAVRAS-CHAVE: Micro-organismos, aterosclerose, bacteremia.

INTRODUÇÃO

Os avanços ocorridos na ciência e tecnologia expandiram muito os conhecimentos sobre a patogênese das doenças bucais, como por exemplo, as doenças infecciosas periodontais e periapicais. Fatores estressores físicos, sociais, ambientais e do hospedeiro podem afetar e modificar a expressão dessas doenças. Por outro lado, fortes evidências sugerem que o desenvolvimento e estabelecimento dos focos de infecção e consequente inflamação dos tecidos que envolvem o periodonto influencie direta ou indiretamente no desenvolvimento de algumas doenças sistêmicas como a aterosclerose. Portanto, há um contínuo e ininterrupto esforço para compreender e esclarecer a possível relação entre doença bucal com o desenvolvimento e estabelecimento de doenças sistêmicas.

Perspectiva Histórica

Aproximadamente em 1800, clínicos e cientistas estavam convencidos que de modo geral, as doenças humanas eram causadas primariamente pelas condições qualitativas do sangue ou “sangue ruim”, pelas condições específicas do ar ou “ar ruim” ou ainda pelas influências de espíritos maléficos. A partir dessas “constatações” houve um grande esforço para combater tais causas. Hospitais e sanatórios foram construídos para assegurar ventilação e entrada de ar fresco em cada ambiente. O “sangue ruim” era removido de pacientes doentes para livrar o corpo das causas das doenças. “Orações e encantamentos” foram usados para livrar o corpo dos espíritos maléficos. Entretanto, mesmo com as “melhorias” o número de óbitos eram assustadoramente altos em decorrência da pífia melhora dos pacientes¹. Com tais constatações houve por parte da comunidade científica da época, um esforço para aprofundar e aprimorar os conhecimentos

sobre algumas doenças e tentar diminuir a grande incidência de óbitos. Nesse período, portanto, começou-se a identificar micro-organismos que eventualmente poderiam de forma direta ou indireta participar da etiologia de muitas doenças. Iniciou-se a era bacteriológica e, neste período junto com o desenvolvimento de microscópios de alta qualidade houve uma das mais importantes descobertas na história da medicina que mudaria para sempre o entendimento das doenças humanas. Nessa época, estudiosos eminentes como o químico francês Louis Pasteur (1822-1895) e o médico alemão Robert Koch (1834-1910) desenvolveram estudos que conduziram ao estabelecimento das bases da Microbiologia como ciência experimental estruturada e especializada. A Microbiologia deixa de ser uma ciência meramente descritiva para centrar-se no estudo da complexidade estrutural, fisiológica, genética e ecológica dos micro-organismos, bem como das inúmeras atividades por eles desempenhadas. Estudos estes que conduziram ao desdobramento da Microbiologia em disciplinas especializadas como a Bacteriologia, a Micologia, a Parasitologia, a Virologia e a Imunologia.

Robert Koch, um jovem médico que trabalhava no Distrito Médico em Wollstein, Alemanha durante a Guerra Franco-Prussiana, iniciou estudo da doença antraz que era prevalente nos animais de fazendas daquela localidade. Através de uma série de experimentos, Koch demonstrou que culturas puras de bacilos antraz (*Bacillus anthracis*) poderiam causar a doença. Em 1876, a “teoria da doença causada por micro-organismos” foi introduzida no mundo científico e seria um achado que mudaria o destino da humanidade.

Em 1882 a partir das suas constatações, Koch elaborou postulados associando a interação de micro-organismos com o desenvolvimento de algumas doenças dos sistemas de órgãos. Os

postulados de Koch publicados em 1876 e 1878 estabelecem que (1) o micro-organismo é encontrado nas lesões da doença, (2) pode ser isolado como colônia simples num meio sólido, (3) sua inoculação causa lesões nos animais experimentais, e (4) pode ser isolado a partir do animal experimental. A partir de tais postulados foi inegável o nascimento da “Idade Dourada da Microbiologia”².

Assim, cientistas e clínicos aumentaram o interesse pelas bactérias e seu papel na causa das doenças. Tonsilas e seios paranasais foram considerados origem de contaminação bacteriana e contribuintes para doenças humanas. Além disso, observaram que havia acúmulo de massas formado por bactérias sobre dentes e gengiva. Poderiam os dentes e estrutura periodontal serem responsáveis por doenças?^{1,3}

A hipótese que a cavidade bucal era a causa de muitas doenças sistêmicas foi historicamente atribuída aos trabalhos de W.D. Miller e William Hunter.

W.D. Miller iniciou estudos com bactérias, especificamente bactérias bucais na Universidade da Pensilvânia onde era aluno de Odontologia e em 1879 trabalhou no Instituto de Doenças Infecciosas (Alemanha) dirigido por Robert Koch. Miller estava convencido que bactérias (e seus produtos) residentes na boca poderiam explicar muitas, se não todas, as doenças humanas e em 1880, publicou o artigo intitulado “The microorganisms of the human mouth: the local and general diseases which are caused by them”⁴ e em 1891 o artigo “Dental Cosmos”.

No Congresso Internacional de Higiene em Londres e na presença do médico William Hunter, Miller apresentou o trabalho sobre sua teoria³ relacionada ao papel da doença bucal associada à doença sistêmica. Posteriormente, Hunter também desenvolveu a idéia de que micro-organismos bucais fossem responsáveis por uma larga amplitude de condições sistêmicas que não eram reconhecidas como sendo infecciosas por natureza e alegou que a restauração de dentes cariados, em vez da extração, resultava no aprisionamento de agentes infecciosos sob as restaurações. Assim, escreveu sobre a boca como origem de muitas doenças e em 1910 trabalhando na Escola de Medicina da Universidade de McGill em Montreal, Canadá culpou a septicemia bucal como a grande causa de muitas doenças e publicou em 1911 na “The Lancet” sobre o papel da doença bucal/septicemia bucal na causa das doenças humanas^{5,6}.

Ao mesmo tempo em que Miller e Hunter estudavam bactérias bucais como fonte de doenças humanas, Frank Billings e Edward Rosenow em Chicago estavam convencidos que bactérias localizadas em sítios de infecção, como a boca ou seios paranasais, causavam muitas doenças sistêmicas. Em Minisota, os irmãos Mayo também acreditavam que tonsilas em crianças era a fonte de doenças^{1,7,8}. O conceito de micro-organismos em sítios específicos, como dentes ou tonsilas formalmente introduziu a “teoria da infecção focal” por Frank Billings⁹.

Billings definiu “infecção focal” como uma infecção localizada ou generalizada causada pela disseminação de bactérias ou seus

produtos tóxicos por via sanguínea e linfática a partir do foco de infecção. Os dentes, seios paranasais, tonsilas e menos comumente a próstata, vesícula biliar e apêndice foram identificados como foco de infecção. Além disso, a infecção focal incluía doenças dos olhos, artrite, rinite, mialgias, nefrite, osteomielite, endocardite, abscesso cerebral, abscesso de pele, pneumonia, asma, anemia, indigestão, gastrite, pancreatite, colite, diabetes e doenças nervosas de todos os tipos. Em 1912 verificou-se que a tuberculose e a cólera respectivamente eram causadas por micro-organismo específico. Entretanto, ainda permanecia a idéia de que a grande maioria das doenças sem causa específica eram causadas pela infecção focal proveniente de alguns dos sítios ora citados. Isto é, os dentes, seios paranasais ou tonsilas, por exemplo, eram causa direta de muitas outras doenças^{10,11,12} efetivando a idéia da infecção focal.

Russel Cecil aceitou o conceito e em 1933 descreveu que “a chave do tratamento da artrite reumatóide era a eliminação do foco de infecção”¹³. Os irmãos Mayo em Minesota entendiam que as tonsilas eram a maior fonte de infecção focal¹⁴.

A teoria da infecção focal proporcionou impropriedade onda de exodontias, tonsilectomias e tratamento de sinusites⁸. Portanto, entre 1912 e 1940 esta teoria foi utilizada para explicar a causa de muitas doenças para as quais a real causa não tinha sido encontrada.

Entretanto, Cecil e Angevine¹⁵ (1938), aprofundando os estudos sobre a patogênese da artrite reumatóide, contestaram os achados que infecção focal era a causa principal dessa doença. Para aventar tal hipótese, os autores selecionaram 200 pacientes com artrite reumatóide dentre os quais 46% removeram as tonsilas e 26% removeram os dentes. Concluíram que não havia relação significativa entre a incidência da artrite reumatóide e infecção focal sugerindo uma completa reavaliação desse conceito. Em 1940, Reiman e Havens¹⁶ escreveram uma significativa revisão da literatura criticando a teoria da infecção focal iniciando dessa forma o desinteresse de muitos pesquisadores em avaliar mais profundamente tal teoria como etiologia principal de muitas doenças.

O século XX estava iniciando com o “amanhecer” da Bacteriologia e a teoria que, se não todas, mas a maioria das doenças infecciosas poderiam ser causadas por bactérias específicas consolidando a desmotivação pelo aprofundamento das pesquisas envolvendo a infecção focal. Portanto, por aproximadamente 50 anos (1940 a 1989) houve pouco, se nenhum, interesse na pesquisa da relação entre doença bucal e doenças sistêmicas.

Entretanto, trabalhos de Mattila *et al.*¹⁷ (1989), DeStefano *et al.*¹⁸ (1993), Offenbacher *et al.*¹⁹ (1996), marcaram o início de uma nova era de entendimento sobre o impacto da doença bucal (infecção focal dentária), como contribuinte para o risco de doenças sistêmicas fazendo renascer assim, a teoria da infecção focal. De fato no início do século XXI houve aumento do interesse na investigação da relação entre doenças bucais bacterianas e desenvolvimento de doenças sistêmicas.

DISCUSSÃO

As doenças infecciosas bucais, particularmente a doença periodontal inflamatória crônica contribui como um dos principais fatores de risco de alterações sistêmicas. Segundo Tonetti²⁰ (2009), uma série de doenças sistêmicas, como por exemplo, doenças do Sistema Cardiovascular (aterosclerose, angina, infarto do miocárdio), do Sistema Cerebrovascular (acidentes vascular cerebral), do Sistema Endócrino (diabetes mellitus), do Sistema Reprodutor (bebês prematuros com baixo peso ao nascer) e do Sistema Respiratório (doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia bacteriana aguda) são possíveis doenças relacionadas com as doenças bucais de origem bacteriana.

As doenças cardiovasculares persistem como a maior causa de morte em todo o mundo. A aterosclerose, que é uma das causas da doença cardíaca, é definida como uma doença progressiva que afeta músculos e artérias. Se caracteriza por lesões da íntima chamadas de ateroma (também chamadas placas ateromatosas ou placas ateroscleróticas) que fazem protusão para o interior do lúmen vascular. A presença do ateroma proporciona maior possibilidade para o desenvolvimento de trombose em paciente propenso a essa doença, porque a área associada a ele serve para aumentar a agregação plaquetária e a formação de trombos.

Nos últimos 50 anos, houve extraordinário avanço na identificação e entendimento dos fatores de risco que podem colaborar com o aumento da prevalência e a gravidade da aterosclerose, sendo alguns constitucionais (aumento da idade, gênero masculino, história familiar, anormalidades genéticas, hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo, diabetes, inflamação e proteínas C reativa) e outros adquiridos (obesidade, inatividade física, estresse, deficiência de estrogênio pós-menopausa, alta ingestão de carboidratos, ingestão de gorduras insaturadas, infecção por *Chlamydia pneumoniae*). Os fatores de risco têm sido identificados através de numerosos estudos prospectivos em populações bem definidas, principalmente no Estudo Cardíaco de Framingham²⁰.

Entretanto, um segundo grupos de pacientes que desenvolvem aterosclerose, não apresentam os Fatores de Framingham. Sabe-se que a aterosclerose ocorre em resposta à injúria do endotélio vascular, sendo dessa forma, um processo inflamatório²¹. Uma hipótese importante para esse segundo grupo de pacientes são as infecções crônicas que podem contribuir para a aterogênese. A validade dessa hipótese tem sido confirmada por estudos que indicam que pacientes expostos a infecções crônicas (doença pulmonar crônica, bronquite crônica, sinusite crônica, infecção urinária crônica) possuem duas a três vezes mais chances de desenvolver aterosclerose²².

Há um grande interesse também em pacientes que desenvolvem aterosclerose, mas que não apresentam os fatores de risco de Framingham nem infecções crônicas citadas anteriormente, mas apresentam doença periodontal ou lesão periapical. Estudos prospectivos, assim como evidências clínicas, demonstram a presença de uma associação significativa entre periodontite e doença cardiovascular e infarto cerebral²³. Neste contexto, tem-se demonstrado que pessoas com manifestações clínicas de aterosclerose ou infarto cerebral apresentam infecções periodontais

ou lesões periapicais mais graves^{24,25} sugerindo que a gravidade da doença periodontal de modo geral apresenta correlação positiva com a aterosclerose²⁵.

Os mecanismos pelos quais a doença periodontal ou doença periapical influenciam no desenvolvimento da aterosclerose e doença cardiovascular não são totalmente conhecidos. Humphrey *et al.*²³ (2008) sugerem alguns mecanismos biológicos pelos quais as doenças periodontais e periapicais podem estar diretamente associadas às doenças cardíacas: 1. Infecção crônica (periodontal ou periapical) resultando em um estado inflamatório crônico sistêmico; 2. Aumento da ativação plaquetária; 3. Bacteremia intermitente associada com doença periodontal ou periapical e seu papel no estado inflamatório crônico; 4. Associação entre formação de ateromas associados à exposição a patógenos periodontais e periapicais.

Mecanismos Biológicos

Estudos sugerem que a inflamação crônica (células e seus subprodutos biologicamente ativos) resultante da infecção periodontal e periapical pode alterar a homeostase circulatória e resultar em um estado inflamatório crônico sistêmico. Esta hipótese está suportada por vários estudos que mostram elevação de fibrinogênio (subproduto do desencadeamento do sistema da coagulação durante o processo inflamatório), inflamação e produção de proteína C-Reativa (CRP), presença de proteína amiloide do tipo A e fator de Von Willebrand na circulação de pacientes com doença periodontal. Está bem estabelecido que a doença periodontal inflamatória crônica é uma doença infecciosa, ocorrendo como resultado da exposição do periodonto à ação das bactérias aderidas à superfície dentária. A habilidade de certos periodontopatógenos de livrar-se dos mecanismos de defesa local do hospedeiro e de apresentar como um desafio sistêmico tem sido reconhecido. Essas bactérias formam o biofilme dental, que contém diversas espécies microbianas apresentadas como uma complexa massa bacteriana na margem gengival e no interior do sulco gengival ou da bolsa periodontal com aproximadamente 2 x 10 bactérias/grama, incluindo diferentes espécies Gram-negativas anaeróbicas típicas das doenças periodontais que produzem proteases e produtos tóxicos que após liberados ulceram os tecidos adjacentes, facilitando o acesso dos micro-organismos na corrente sanguínea. Os leucócitos circulantes reconhecem as bactérias como antígenos ou "non-self" tornando-se leucócitos ativados que produzem CRP, citocinas (IL-1, IL-6 e TNF entre outras) e mediadores biológicos da inflamação (interleucinas e prostaglandinas), a partir do aumento desses produtos sugere-se que eventualmente possa haver aumento da viscosidade sanguínea e risco de formação de trombos e, conseqüentemente ocasionar graves obliterações de vasos e induzir dessa forma doenças cardíacas²⁶.

O segundo mecanismo biológico sugerido aventa a hipótese de que além de todas as células inflamatórias originárias no sítio da lesão, em decorrência da presença do biofilme dental, as plaquetas também exerçam importante papel. A atração inicial das plaquetas ao sítio de injúria vascular é mediada por um receptor de membrana expresso exclusivamente por megacariócitos e plaquetas formado por um complexo de glicoproteínas Ib/V/IX e também por glicoproteínas expressas em sua superfície reativas

com colágeno (glicoproteína IV) e com a porção Fc de imunoglobulinas (glicoproteína Ia). A interação entre estes receptores na superfície das plaquetas e a matriz extracelular subendotelial (fator de Von Willebrand, fragmentos de colágeno e porção Fc de imunoglobulinas) leva à adesão inicial, e o processo de agregação e ativação depende de diversos fatores de origem autócrina e parácrina (como adenosina difosfato - ADP, trombina, adrenalina e tromboxano A_2 -TXA $_2$), incluindo padrões moleculares derivados de micro-organismos (MAMPs), como o lipopolissacarídeo (LPS)²⁰. A ativação de plaquetas pela trombina é mediada, pelo menos em parte, pela clivagem dos receptores ativados por proteases (PAR) -1 e PAR-4. Além de fatores pró e anti-angiogênicos, plaquetas ativadas expressam uma variedade de moléculas de adesão e receptores de superfície com conhecido envolvimento na resposta imune, como P-seletina, ICAM-2, receptores "toll-like", receptores para quimiocinas. De modo geral, sob ativação as plaquetas secretam consideráveis quantidades de produtos tais como: quimiocinas, monoaminas, e citocinas, modulando a ativação e manutenção dos processos inflamatórios e de reparo²⁰. Portanto, após a ativação, elas agem como sentinelas, respondendo à invasão microbiana, orquestrando o recrutamento leucocitário e sua migração através do tecido^{20, 22, 27}. Como já descrito anteriormente, os leucócitos e plaquetas em contato com micro-organismos, tornam-se ativados e se fundem formando o complexo plaqueta-leucócito que pode ter duas funções: remoção dos micro-organismos do sangue ou adesão do complexo nas células endoteliais, os quais se unem ao ateroma, colaborando no processo inflamatório e consequentemente no desenvolvimento da aterosclerose²⁸.

Bacteremia sistêmica intermitente associado com doença periodontal representa o terceiro mecanismo biológico aventado para tentar estabelecer a etiopatogenia da aterosclerose associada à presença de doença periodontal inflamatória crônica associado às doenças cardíacas²⁹. Em estudo proposto por Haraszthy *et al.*²⁹ (2000), 80% das amostras de endarterectomia de carótida foram positivas para um ou mais periodontopatógenos quando avaliados pelo método PCR. Loesche *et al.*³⁰ (1997) sugeriram que o desenvolvimento de doença cardiovascular poderia estar associado com a disseminação de bactérias (bacteremia) proveniente de focos infecciosos originários da bolsa periodontal. A bacteremia era facilitada com o ato de escovação dental e uso de fio dental³¹. Mesmo sendo intermitente a bacteremia nesse caso poderia induzir aumento de leucócitos circulantes e consequentemente aumentar a produção de produtos biologicamente ativos além de ativar as plaquetas e consequente agregação plaquetária. Assim, as bacteremias podem ocorrer em procedimentos odontológicos invasivos e não-invasivos e também ocorrer em ações do cotidiano como mastigação e escovação dentária. Não representam ameaça quando são de baixa intensidade e duração, porém na presença de infecções periodontais graves, um grande número de micro-organismos poderia invadir a corrente sanguínea e produzir fenômenos de risco à aterosclerose e eventos cardiovasculares.

O quarto mecanismo proposto está relacionado com a formação de ateromas e exposição a patógenos periodontais e periapicais³². A habilidade de certos periodontopatógenos de livrar-se dos mecanismos de defesa local do hospedeiro e de se apresen-

tar como um desafio sistêmico tem sido reconhecida. Há um aumento considerável nos níveis de anticorpos humorais sistêmicos como resposta à infecção por esses patógenos, assim como por suas endotoxinas. O *Agregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) produz leucotoxina com capacidade de lise de neutrófilos e monócitos, o que impede sua função fagocitária. O *Porphyromonas gingivalis* possui enzimas que degradam imunoglobulinas, componentes de complemento e da matriz extracelular³³.

A teoria da infecção focal, como proposta foi defendida na primeira parte do século XX, sem quase nenhuma evidência científica. Pouco se sabia da patogênese dessas lesões. Eram disponíveis, portanto, somente relatos de casos clínicos ocasionais os quais davam suporte à teoria. Hoje, com os extraordinários avanços ocorridos no estudo dos mecanismos das doenças humanas atrelados ao desenvolvimento de técnicas e materiais especialmente às da biologia molecular tornaram possível o ressurgimento da teoria da infecção focal. Esse fato, por sua vez, coloca algumas doenças infecciosas bucais, particularmente a doença periodontal e a doença periapical como fonte primária para o desenvolvimento de muitas doenças sistêmicas entre elas a aterosclerose.

CONCLUSÃO

Muitos dos preceitos da teoria da infecção focal estão sendo revividos sob a luz de pesquisas que mostram ligações entre patologias bucais e sistêmicas. Para que a hipótese da Teoria da Infecção Focal não perca sua reputação pela segunda vez, não deve haver atribuições sem embasamento, nem teorias sem evidências. A atualidade das Ciências baseada em evidências oferece um ambiente excelente para examinar as possíveis relações entre infecção bucal e distúrbios sistêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: New age or ancient history. *Endodontic Topics* 2003;4:32-45
2. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology. *Periodontol* 2000 1994;5:7-25.
3. O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol* 2000 2000;23:13-8.
4. Miller WD. The microorganisms of the human mouth: the local and general diseases which are causes by them. Philadelphia: SS White 1880;274-342.
5. Hunter W. Oral sepsis as a cause of disease. *Br Med J.* 1900;215-216.
6. Hunter W. The role of sepsis and antiseptics in medicine. *Lancet.* 1911;11:79-86.
7. Beeson PB. Fashions in pathogenic concepts during the present century: Autointoxication, focal infection, psychosomatic disease, and autoimmunity. *Perspect Biol Med.* 1992;36:13-23.
8. Gibbons RV. Germs, Dr Billings, and the theory of focal infection. *Clin Infect Dis.* 1998;27:627-633.
9. Billings FA. Chronic focal infection and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch Inter Med.* 1912;9:484-498.
10. Billings FA. Chronic focal infection as a causative factor in chronic arthritis. *JAMA* 1913;61:819-823.
11. Billings FA. Focal infection: Its broader application in the etiology of

- genera disease. JAMA 1914;63:899-903.
12. Craig CB. Periodontal infection as a causative factor in nervous disease. JAMA 1914;63:2127-2019.
13. Woods, A.C. Focal infection. Am J Ophthalmol. 1942;25:1423-44.
14. Mayo C. Focal infection of dental origin. Dent Cosmos 1922;64:1006-1208.
15. Cecil, R.L., Angevine, D.M. Clinical and experimental observations on focal infection, with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 1938;12:577-84.
16. Reiman, H.A., Havens, W.P. Focal infections and systemic disease: A critical appraisal. JAMA 1940;114:1-6.
17. Mattila *et al.*, Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ 1989;298:779-81.
18. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS *et al.* Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ 1993;306:688-691.
19. Offenbacher, S. Periodontal diseases: Pathogenesis. Ann Periodontol. 1996;1:821-78.
20. Tonetti, M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. J Clin Periodontol. 2009;36:15-19.
21. Libby P. Atherosclerosis: the new view. Sci Am. 2002;286(5):46-55.
22. Kiechl S, Egger G, Mayr M *et al.* Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. Circulation 2001;103(8):1064-70.
23. Humphrey LL *et al.* Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med. 2008;23:2079-86.
24. Mattila KJ, Valtonen V, Nieminen M *et al.* Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with coronary artery disease. Clin Infect Dis. 1995;20:588-592.
25. Mattila KJ, Valle MS, Nieminen M *et al.* Dental infections and coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 1993;103:205-211.
26. D'Aiuto *et al.* Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. J Periodontol Res. 2004;39:236-41.
27. Sharma A, Novak EK, Sojar HT *et al.* *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. Oral Microbiol Immunol. 2000;15(6):393-396.
28. Nicu, E.A. *et al.*, Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. J Thromb Haemost. 2009;7:162-170.
29. Haraszthy, V.I. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 2000;71:1554-60.
30. Loesche W, Pohl A, Karapetous F. Plasma lipids and blood glucose in patients with marginal periodontitis. J Dent Res. 1997;76:408.
31. Crasta, K. *et al.* Bacteraemia due to dental flossing. J Clin Periodontol. 2009;36:323-332.
32. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc. 2001:133.
33. Kozarov, E.V. *et al.* Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005;25: 17-18.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof^a Dr^a Denise M. P. Spolidório
Rua Humaitá, 1680, CEP 14801-903 – Araraquara – SP
E-mail: dmpps@foar.unesp.br