

*Consequences of The Periodontal Disease on Systemic Health***Periodontite: Fator de Risco Para Doenças Sistêmicas?****INTRODUÇÃO**

A destruição periodontal associada à periodontite resulta da interação entre infecção bacteriana e resposta do hospedeiro. Produtos tóxicos liberados por bactérias patogênicas específicas ativam a resposta do hospedeiro e podem causar destruição direta dos tecidos periodontais. Entretanto, a maior parte da destruição ocorre pela ação de substâncias liberadas pelo próprio hospedeiro³⁵. Sabe-se que a resposta do hospedeiro a infecção periodontal resulta na produção local de citocinas e mediadores biológicos, incluindo interleucinas e prostaglandinas, e indução da produção de anticorpos séricos³⁴.

A resposta imunoinflamatória opera nos tecidos gengivais para proteger o indivíduo localmente e evitar que os microorganismos se disseminem sistemicamente ou invada os tecidos adjacentes³⁴. Porém, bactérias e seus produtos podem invadir os tecidos periodontais e entrar na corrente sangüínea.

Considerando a resposta local e sistêmica que ocorre na periodontite e também a penetração de patógenos periodontais na corrente sangüínea, suspeita-se de uma possível influência da periodontite na saúde geral. Essa influência tem sido avaliada por diversos pesquisadores, mas os resultados de alguns estudos não são conclusivos, existindo ainda algumas controvérsias. O objetivo deste trabalho é discutir os estudos que sugerem um efeito potencial da periodontite sobre várias doenças sistêmicas.

Bacteremia e Endocardite Bacteriana

O impacto negativo da infecção periodontal sobre a saúde sistêmica pode resultar da entrada de microorganismos ou seus produtos na corrente sangüínea, respectivamente denominadas de bacteremia e endotoxemia^{36,41}. A bacteremia transitória após diferentes manipulações na cavidade bucal tem sido associada a ranger dos dentes¹¹, mastigação¹², exodontias²⁷ e raspagem e alisamento radicular²⁹. A extensão da bacteremia parece ser diretamente relacionada à severidade da inflamação gengival⁴¹.

Devido ao sistema imune, os episódios de bacteremia transitória, em condições normais, raramente causam sintomas sistêmicos, exceto um possível aumento na temperatura corpórea¹².

A endocardite bacteriana é caracterizada pela infecção bacteriana da válvula cardíaca natural ou protética ou tecido cardíaco próximo¹. A endocardite aguda segue um curso rápido e, em semanas, pode culminar em morte. A endocardite subaguda apresenta um curso mais crônico, no qual o paciente, freqüentemente, desconhece o problema, até o aparecimento de febre baixa, anemia e debilidade.

Indivíduos portadores de cardiopatia valvular reumática ou outras doenças valvulares adquiridas, como estenose aórtica por calcificação ou insuficiência aórtica na sífilis, cardiopatias congênitas, válvulas cardíacas protéticas, endocardite bacteriana prévia e anomalias valvulares ou prótese intravascular são considerados de risco para o desenvolvimento da endocardite bacteriana e devem receber profilaxia antibiótica previamente a intervenção odontológica que possa causar bacteremia. Contudo, outros grupos de pacientes podem desenvolver a endocardite infecciosa^{8,15}.

- Patricia Ramos Cury
- Júlio Cesar Joly
- Vera Cavalcanti de Araújo
- Thomaz Wassall

Professores Doutores do Programa de Pós-Graduação do CPO São Leopoldo Mandic, Campinas/SP

- Ney Soares de Araújo

Professor Titular - disciplina de Patologia Bucal da FO/USP/SP

Os AA discutem os estudos atuais que sugerem o efeito da doença periodontal sobre várias doenças sistêmicas

Endocardite infecciosa aguda pode resultar de bacteremias associadas com linhagem de microorganismos virulentos, sendo os estreptococos orais os agentes etiológicos mais comuns da endocardite bacteriana¹. Bactérias gram-negativas, incluindo uma ampla variedade de microorganismos periodontopatogênicos, têm sido isoladas em pacientes com endocardite infecciosa¹³.

Desta forma, indivíduos que tenham fatores de risco para a endocardite infecciosa e periodontite, podem apresentar maior risco de endocardite infecciosa em relação aos indivíduos com a saúde periodontal⁴¹. O tratamento para pacientes com essas condições deve ser precedido por bochecho com anti-séptico (clorexidina 0,2%) e profilaxia antibiótica para procedimentos que possam provocar bacteremia⁸. Também é importante minimizar a inflamação gengival para prevenir bacteremias de origem periodontal.

Doenças Cardiovasculares

Estudos têm demonstrado uma associação entre a periodontite severa e a doença coronariana^{2,10,30}. Sugere-se que infecções podem aumentar o risco de doenças coronarianas em um grau semelhante aos dos fatores de risco clássicos, como a idade, fumo, diabetes, hipertensão e níveis elevados de triglicéride sérico³². As evidências mais convincentes da associação entre a periodontite e as doenças cardiovasculares se originam de uma série de estudos longitudinais e prospectivos, que são descritos abaixo.

Estudo realizado por DESTEFANO¹⁰, baseado em 9.760 pacientes acompanhados por uma média de 14 anos, demonstraram que indivíduos com periodontite apresentaram risco de desenvolver doença cardiovascular 25% maior. Os efeitos deletérios da periodontite estavam presentes, mesmo quando os fatores de risco tradicionalmente conhecidos como massa corporal, idade, exercícios, triglicéride sérico, pressão arterial e o nível de colesterol foram controlados. Esta observação foi confirmada e estendida por estudos prospectivos realizados por BECK e colaboradores² e em um estudo caso-controle de MATTILA³⁰. No estudo de BECK e colaboradores, a doença periodontal foi um fator de risco significativa para a morbidade e mortalidade dos pacientes com doença cardiovascular e, no estudo de MATTILA³⁰, pacientes com doença cardiovascular tiveram episódio de infecção dental do que pacientes do grupo controle saudáveis.

É importante salientar que esses estudos incluíram pacientes fumantes na amostra^{10,30,2}, sendo este um fator de risco para periodontite. Portanto, é mais provável que portadores de periodontite, sejam fumantes ou ex-fumantes do que pacientes com saúde periodontal. Assim, comparando indivíduos com e sem periodontite, indivíduos com periodontite vão apresentar mais doenças relacionadas ao fumo, como por exemplo doenças cardíacas¹⁹.

Quando fumantes são incluídos na amostra, metodologia estatística pode ser utilizada para controlar o viés causado pela alta prevalência de fumantes entre indivíduos com periodontite. Esses ajustes, entretanto, não eliminam todo viés e, para que fossem mais precisos, a quantidade de tabaco utilizada deveria ser considerada no ajuste. Entretanto, os estudos de BECK e colaboradores², MATTILA³⁰ DESTEFANO¹⁰ não incluíram controle adequado para a dose de fumo. Portanto, a conclusão

da associação entre periodontite e as doenças cardiovasculares nesses estudos pode estar equivocada.

JOSHIPURA et al.²⁵ realizaram um ajuste estatístico mais adequado, considerando a dose de fumo, e relataram uma associação positiva entre doença coronária e vascular e perda dental devido doença periodontal.

Os estudos acima, com ou sem ajuste adequado para dose de fumo, sugerem que a periodontite e infecções dentais podem modular doença cardiovascular. Entretanto, HUJOEL et al.¹⁸ sugeriram que a prevenção de doença cardiovascular não deveria ser usada como base para indicação de tratamento para eliminação de infecções crônicas, incluindo periodontite. Os autores compararam pessoas com eliminação definitiva de todas as infecções dentais potenciais, pessoas edêntulas, com pessoas com periodontites, durante 17 anos, e verificaram que a eliminação de infecções crônicas dentais não conduziu uma redução do risco de doença cardiovascular. Adicionalmente, recentemente, o mesmo grupo de pesquisa não relatou que periodontite ou gengivite elevou o risco de doença cardíaca coronariana em indivíduos com história de ataque cardíaco²⁰. Nos dois estudos, um ajuste estatístico adequado, considerando a dose de fumo, foi realizado.

Vários possíveis mecanismos podem contribuir para associação entre infecções periodontais e dentais e doenças cardiovasculares, tais como: efeitos diretos dos agentes infecciosos na formação do ateroma, comum predisposição genética e fatores de risco em comum para as essas doenças^{22,26}.

A associação entre infecção periodontal e doença cardiovascular precisa ser melhor avaliada, principalmente em estudos que excluam fumantes da amostra, pois mesmo com um ajuste estatístico a possibilidade de viés ainda existe.

Considerando que doença cardiovascular é uma das principais causas de morte⁴, justifica-se a prevenção das doenças periodontais nos pacientes de risco para doença cardiovascular. Se a doença periodontal já existe nos pacientes de risco cardíaco, ela deveria ser adequadamente tratada. Em pacientes com história prévia de doenças cardiovasculares, o tratamento periodontal deveria ser realizado após contato com o cardiologista.

Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral é a causa de 30% dos óbitos relacionados a doenças cardiovasculares³. Estudos têm sugerido que as doenças periodontais podem ser um fator de risco para acidente isquêmico^{24,14}.

JOSHIPURA et al.²⁴, estudaram 41.380 homens, acompanhados por 12 anos, que não portavam doenças cardiovasculares e nem diabetes no exame inicial. Houve pouca evidência de um aumento de risco de acidente vascular cerebral em pacientes com perda dental próxima ao episódio do acidente vascular, e uma modesta associação entre história de doença periodontal na primeira avaliação e acidente vascular cerebral foi observada. Os homens com 25 dentes ou menos no exame inicial apresentaram mais acidente vascular cerebral do que os com mais dentes. Entretanto, esse estudo avaliou a condição periodontal e todas as demais variáveis através de questionário enviado e recebido pelo correio. Os autores relatam que os pacientes eram todos profissionais da área de saúde e, portanto, conheciam a condição periodontal.

GRAU et al.¹⁴, em um estudo retrospectivo caso-controle, sugeriram uma possível associação entre isquemia cerebrovascular aguda e periodontite. Pacientes com isquemia cerebrovascular aguda apresentaram piores condições dentais e mais periodontite e lesão periapical que indivíduos controle.

Mais estudos controlando adequadamente os fatores de risco para acidente vascular cerebral são necessários para que se possa concluir se a periodontite é um fator de risco para essa doença.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus é uma anormalidade metabólica, primariamente do metabolismo de carboidratos, caracterizada pela hiperglicemia (elevação da taxa de açúcar no sangue), que resulta de defeito da secreção de insulina, diminuição do efeito da mesma, ou ambos. Alterações no metabolismo de proteínas e lipídeos também são observadas. Em longo prazo, as complicações podem envolver os olhos, os rins, os nervos, os vasos sanguíneos e o periodonto. Existem dois tipos principais de diabetes: a diabetes tipo 1, ou insulino-dependente e a diabetes tipo 2, ou não insulino-dependente, sendo que o portador do segundo tipo de diabetes pode em alguma fase da doença precisar de insulina exógena. O desarranjo fundamental no diabético insulino-dependente é a pouca produção de insulina, devido à destruição de células beta do pâncreas. No indivíduo diabético não insulino-dependente, existe uma resistência dos tecidos alvos para a ação da insulina²⁸.

Um maior risco para periodontite em pacientes diabéticos tem sido relatado em estudos epidemiológicos. Estudos relataram que a perda de inserção clínica periodontal é mais prevalente em indivíduos insulino-dependentes ou não-insulino-dependentes do que em pacientes não-diabéticos, mostrando que o diabetes é um fator de risco para periodontite. Contudo, nem todos os pacientes portadores diabetes não-controlado desenvolveram periodontite⁵.

A hipótese de que a periodontite pode predispor ou exacerbar o diabetes, recebeu menos atenção^{16,31,43} e, apesar de existir pouca evidência científica para suportar o conceito de que o tratamento da periodontite em pacientes diabéticos pode reduzir a necessidade de insulina e melhorar o equilíbrio metabólico, esta hipótese geralmente tem sido aceita.

GROSSI et al.¹⁶, em um estudo epidemiológico, mostraram que a periodontite severa foi um fator de risco para o controle deficiente da glicemia e, além disso, a combinação da raspagem sub-gengival e doxíciclina sistêmica, resultaram significante melhora do controle metabólico do diabetes. A eliminação da infecção periodontal e a redução da inflamação periodontal em pacientes diabéticos resultaram em uma significante redução na concentração da hemoglobina glicosilada, concordando com MILLER et al.³¹. Baseados nesses resultados, os autores sugeriram um novo regime de tratamento para o manejo de pacientes diabéticos com a doença periodontal. Essa proposta de tratamento incorpora agentes antimicrobianos e farmacológicos moduladores da resposta do hospedeiro¹⁶.

TAYLOR et al.⁴³, avaliaram se a doença periodontal aumentou o risco para controle glicêmico deficiente em pacientes com diabetes tipo 2. A maior proporção dos pacientes com periodontite severa apresentaram um controle deficiente da glicemia, comparado a pacientes sem periodontite.

É possível que a infecção periodontal gram-negativa crônica possa resultar no aumento da resistência a insulina e no controle deficiente da glicemia¹⁶, contudo os mecanismos pelos quais a periodontite predis põe ou exacerba o diabetes precisa ser melhor estudado.

Para que se possa concluir se a periodontite é um fator de risco para diabetes, mais estudos são necessários. Entretanto, baseado nas evidências acima, o médico ao tratar pacientes diabéticos deveria estar alerta para os sinais de periodontite e encaminhá-lo para adequada avaliação e tratamento periodontais.

Nascimento de criança prematura abaixo do peso

Dentre os fatores de risco, já conhecidos, para o nascimento de criança prematura abaixo do peso estão a idade materna, maior que 34 ou menor que 17 anos, ancestrais afro-americano, posição sócio-econômica baixa, cuidados pré-natais inadequados, uso de drogas, álcool, fumo, hipertensão, infecção do tracto geniturinário, diabetes e múltiplas gravidez³³. Os efeitos da gravidez nos tecidos periodontais são bem conhecidos, e evidências científicas recentes indicam um relacionamento oposto, ou seja, que a periodontite pode ser um fator de risco para partos prematuros.

Recentemente, relatou-se, em estudo em hámsters, que a infecção periodontal também tem um papel negativo sobre a gravidez, o que parece ocorrer através do fornecimento de componentes bacterianos (lipopolissacárides) que ativam a liberação de moduladores imunes, PGE2 e TNF α , com possíveis efeitos adversos sobre a gravidez⁶.

Estudos clínicos têm demonstrado que a periodontite crônica pode ser um fator de risco significante para nascimento de criança prematura abaixo do peso (menos de 2,500 g)^{23,33}. Em um estudo caso-controle, mães de bebês prematuros apresentaram significante mais perda de inserção clínica periodontal do que mães que tiveram bebês com peso normal no nascimento³³. Em outro estudo, no qual 1.313 mulheres grávidas foram incluídas, verificou-se uma associação entre a presença de periodontite diagnosticada na gestação e subsequente nascimento prematuro, controlando variáveis como idade, nível de cuidado pré-natal, nutrição e vaginose bacteriana²³. Contrariamente a esses trabalhos, em 2002, outro estudo não encontrou nenhuma evidência de associação entre partos prematuros de bebês de baixo peso e doença periodontal, quando os demais fatores de risco foram considerados na análise estatística⁹.

Estudos adicionais intervencionais são necessários para determinar se a periodontite pode realmente ser a causa do nascimento prematuro e para elucidar os possíveis mecanismos dessa associação. Entretanto, baseado nas pesquisas acima, a avaliação periodontal e prevenção das doenças periodontais em grávidas ou mulheres que estejam planejando uma gravidez parecem ser interessantes.

Doenças Respiratórias

Doenças respiratórias infecciosas, tal como pneumonia e bronquite são doenças comuns e com alto custo, principalmente em pacientes hospitalizados e idosos. Sugere-se que infecção respiratória esteja relacionada, ao menos em parte, à aspiração de bactérias orofaríngeas para o trato respiratório inferior e falha dos mecanismos de defesa do hospedeiro em eliminar a bactéria contaminante, as quais podem se multiplicar e causar in-

fecção³⁷.

Estudos recentes sugerem haver uma possível associação entre saúde oral pobre e doença pulmonar crônica obstrutiva^{17,38}. HAYES et al.¹⁷ doença relataram que uma maior perda óssea alveolar se correlacionou com um aumento de risco para a doença pulmonar obstrutiva crônica com volume expiratório forçado em 1 segundo, menor que 65% do volume esperado (bronquite ou enfisema). Variáveis, tais como, fumo, idade, nível educacional e consumo de álcool foram ajustados na análise estatística. Os resultados de SCANNAPIECO e HO³⁸ concordam com o trabalho anterior¹⁷. Em um estudo transversal, pacientes com perda de inserção média > ou = 3 mm mostraram um risco superior para doença pulmonar obstrutiva crônica do que aqueles que com perda média < que 3 mm. Variáveis como idade, sexo, raça e etnia, nível educacional, renda, frequência de visitas ao dentista, diabetes mellitus, tabagismo e consumo de álcool foram ajustadas.

A situação clínica bucal também tem sido correlacionada com pneumonia^{21,44}. Vários possíveis mecanismos podem explicar como a bactéria oral pode participar da patogênese das infecções respiratórias: patógenos periodontais, tais como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*⁴⁵ e *Prevotella intermedia*⁴⁰ podem ser aspirados para dentro do pulmão causando infecção. Além disso, potenciais patógenos respiratórios podem estabelecer-se na microbiota bucal de pacientes com doença periodontal⁴². A prevalência do estafilococos, enterobactérias e leveduras na placa bacteriana obtida em amostras de pacientes com periodontite foi estimada em torno de 77%⁷. Placa bacteriana pode prover uma superfície a qual patógenos respiratórios se adiram fornecendo uma reserva para infecção da porção distal do tracto respiratório³⁹. As bactérias podem ser então aspiradas e causar doenças respiratórias, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Assim, a redução da colonização bacteriana bucal pode ser útil na prevenção da pneumonia em pacientes susceptíveis.

Em resumo, as evidências disponíveis sugerem que a periodontite pode estar associada à doença pulmonar. Entretanto, deve ser observado que a associação entre a periodontite e doenças respiratórias origina-se de análises retrospectivas de estudos transversais, que não provam a relação causal entre as doenças. Adicionalmente, o ajuste estatístico para o tabagismo pode não ter sido adequado, visto que os autores^{17,38} não relataram se a quantidade de cigarros foi considerada nessa análise. Desta forma, estudos são necessários para comprovar essa relação.

CONCLUSÃO

A doença periodontal tem sido considerada um fator de risco para comprometimentos sistêmicos específicos, entretanto, as pesquisas não são conclusivas. Indivíduos com fatores de risco para a endocardite infecciosa e periodontite, podem apresentar maior risco de endocardite infecciosa em relação aos indivíduos com a saúde periodontal. O papel da infecção periodontal na doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, diabetes, parto prematuro e doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia precisa ser melhor avaliado.

RESUMO

A periodontite é uma doença infecciosa que resulta na

destruição do ligamento periodontal e osso alveolar. Os efeitos das condições sistêmicas nos tecidos periodontais têm sido bem documentados, entretanto, menos informação existe sobre as consequências da periodontite na saúde sistêmica. Atualmente, há estudos que sugerem uma associação da periodontite com bacteremia, endocardite bacteriana, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, Diabetes mellitus, doenças respiratórias e partos prematuros, entretanto, para a comprovação de algumas dessas relações, mais estudos são necessários. O objetivo deste trabalho é discutir pesquisas que sugerem um possível impacto da periodontite nessas doenças sistêmicas.

Palavras-chave: Periodontite; fator de risco; diabetes mellitus; doença cardiovascular; complicações da gravidez; doença respiratória.

SUMMARY

Periodontitis is an infectious disease that results in the destruction of periodontal ligament and alveolar bone. While there is much information regarding to the effects of systemic conditions in the periodontal tissues, less is known about the consequences of the periodontal disease on systemic health. The literature points out the potential impact of periodontal disease on bacteremia, infective endocarditis, cardiovascular disease, stroke, Diabetes mellitus, respiratory diseases, and adverse pregnancy outcomes. The goal of this paper is to discuss the papers on the role of periodontitis in systemic diseases.

Key words: Periodontitis; risk factors; diabetes mellitus; cardiovascular disease; pregnancy complications; respiratory disease.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAYLISS, R. et al. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J*, v. 50, n. 6, p. 513-9, 1983.
2. BECK, J.D. et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*, v. 67, n. 10, p. 1123-37, 1996.
3. BONITA, R. Epidemiology of stroke. *Lancet*, v. 339, n. 8789, p.342-4, 1992.
4. BRAUNWALD, E. Shattuck Lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*, v. 37, n. 19, p. 1360-1369, 1997.
5. CIANCIOLA, L.J. et al. Prevalence of periodontal disease in insulin dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc*, v. 104, n. 5, p. 653-60, 1982.
6. COLLINS, J.G. et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immunol*, v. 62, n. 10, p. 4356-61, 1994.
7. DAHLÉN, G., WIKSTRÖM, M. Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. *Oral Microbiology Immunol*, v. 10, n. 1, p.42-6, 1995.
8. DAJANI, A.S. et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *J Am Dent Assoc*, v. 128, n. 8, p. 1142-51, 1997.
9. DAVENPORT, E.S. et al. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res*, v. 81, n. 5, p. 313-8, 2002.
10. DESTEFANO, F. et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J*, v. 306, n. 6879, p. 688-91, 1993.

11. ELLIOT, S.D. Bacteremia and oral sepsis. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 32, p.747, 1939.
12. GEERTS, S.O. et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. **J Periodontol**, v. 73, n. 1, p. 73-8, 2002.
13. GERACI, J.E.; WILSON, J.R. Symposium on infective endocarditis III. Endocarditis due to Gram-negative bacteria. Report of 56 cases. **Mayo Clin Proc**, v. 57, n. 3, p.145-8, 1982.
14. GRAU, A.J. et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. **Stroke**, v. 28, n. 9, p.1724-9, 1997.
15. GRISTINA, A.G. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. **Science**, v. 237, n. 4822, p.1588-95, 1987.
16. GROSSI, S.G. et al. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. **J Periodontol**, v. 67, n. 10, p.1094-102, 1996.
17. HAYES, C. et al. Periodontal disease and pulmonary function: The VA longitudinal study. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p.257-261, 1998.
18. HUJOEL P.P. et al. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. **J Am Dent Assoc**, v.132, n. 7, p. 883-9, 2001.
19. HUJOEL, P.P. et al. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking-causal or coincidental? **Periodontol 2000**, v.30, p. 51-60, 2002.
20. HUJOEL, P.P. et al. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. **J Dent Res**, v. 81, n. 3, p.186-91, 2002.
21. IMSAND, M. et al. Bronchopneumonia and oral health in hospitalized older patients. A pilot study. **Gerodontology**, v. 19, n. 2, p. 66-72, 2002.
22. JANSSON, L. et al. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 8, p. 762-8, 2001.
23. JEFFCOAT, M.K. et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. **J Am Dent Assoc**, v.132, n. 7, p. 875-80, 2001.
24. JOSHIPURA, K. et al. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. **Stroke**, v. 34, n. 1, p. 47-52, 2003.
25. JOSHIPURA, K.J. et al. Poor oral health and coronary heart disease. **J Dent Res**, v. 75, n. 9, p. 1631-6, 1996.
26. KATZ, J.; CHAUSHU, G.; SHARABI, Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 9, p. 865-8, 2001.
27. LOCKHART, P.B. An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. **Arch Intern Med**, v. 156, n. 5, p. 513-520, 1996.
28. LÖE, H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v.6, n. 1, p.329-34, 1993.
29. LOFTHUS, J.E. et al. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. **J Periodontol**, 1991 Oct;62(10):602-7.
30. MATTILA, K.J. et al. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. **Clin Infect Dis**, v. 20, n. 3, p.588-92, 1995.
31. MILLER, L.S. et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. **J Periodontol**, v. 63, n. 10, p. 843-9, 1992.
32. NOACK, B. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J Periodontol**, v. 72, n. 9, p.1221-7, 2001.
33. OFFENBACHER, S. et al. Periodontal infection as a risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontol**, v. 67, n. 10, p.1103-13, 1996.
34. PAGE, R.C. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. **J Periodontol Res**, v. 26, n. 3, p.230-42, 1991.
35. RANNEY, R.R. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. **J Periodontol Res**, v. 26, n. 3, p. 243-54, 1991.
36. RIVIERE, G.R. et al. Pathogen-related oral spirachetes from dental plaque are invasive. **Infect Immun**, v. 59, n. 10, p. 3377-80, 1991..
37. SCANNAPIECO, F.A.; PAPANDONATOS, G.D.; DUNFORD, R.G. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample population. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 251-6, 1998.
38. SCANNAPIECO, F.A.; HO, A.W. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. **J Periodontol**, v. 72, n. 1, p. 50-6, 2001.
39. SCANNAPIECO, F.A.; STEWART, E.M.; MYLOTTE, J.M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. **Crit Care Med**, v. 20, n. 6, p. 740-5, 1992.
40. SHINZATO, T.; SAITO, A. A. mechanism of pathogenicity of "Streptococcus milleri group" in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. **J Med Microbiol**, v. 40, n. 2, p.118-23, 1994.
41. SILVER, J.G.; MARTIN, A.W.; McBRIDE, B.C. Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. **J Clin Periodontol**, v. 4, n. 2, p. 92-9, 1977.
42. SLOTS, J.; FEIK, D.; RAMS, T.E. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acinetobacter in human periodontitis. **Oral Microbiology Immunol**, v. 5, n. 3, p. 149-54, 1990.
43. TAYLOR, G.W. et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 67, n. 10, p.1085-93, 1996.
44. TERPENNING M.S. et al. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. **J Am Geriatr Soc**, v. 49, n. 5, p. 557-563, 2001.
45. YUAN, A. et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans with chest wall involvement and rib destruction. **Chest**, v. 101, n. 5, p.1450-2, 1992.