

Influência da periodontite apical nos níveis séricos de marcadores de Proteína C-reativa: revisão da literatura

Influence of apical periodontitis on serum levels of C-reactive protein: literature review

Tárcia Virgínia Falcão Marques

Professora Doutora em Endodontia da Universidade Ceuma (MA)

Lucio Gonçalves

Professor Doutor do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Unesa

Fábio Vidal Marques

Professor Doutor do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Unesa

RESUMO

A periodontite apical é uma doença de origem bacteriana que ativa a liberação local de mediadores pró-inflamatórios capazes de induzir a produção hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (CRP). Mesmo pequenos aumentos nos níveis séricos de CRP já estão associados com o aumento do risco cardiovascular. Há na literatura vários estudos avaliando a correlação entre doença periodontal, marcadores inflamatórios (como CRP e IL6) e doenças cardiovasculares, entretanto poucos estudos têm estudado uma possível associação entre a periodontite apical crônica ou história de tratamento endodôntico e doença cardiovascular. O objetivo desta revisão foi investigar as evidências atuais em relação à possível associação entre periodontite apical crônica e o aumento dos níveis séricos de CRP.

Palavras-chave: proteína C-reativa; periodontite periapical; inflamação; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Apical periodontitis is a bacteria-induced disease that activates the localized release of pro-inflammatory mediators capable of inducing the production of acute-phase proteins (like C-reactive protein) by the liver. Even mild elevations of serum levels of CRP are associated with higher cardiovascular risk. Literature shows many studies that evaluates the correlation between periodontal disease, inflammatory markers (like CRP and IL6) and cardiovascular diseases. However, few studies have assessed the possible association between chronic apical periodontitis or history of endodontic treatment and cardiovascular diseases. The aim of the present review was to assess the current evidence regarding the possible association between chronic apical periodontitis and elevation of serum CRP.

Keywords: C-reactive protein; periapical periodontitis; inflammation; cardiovascular diseases.

Introdução

A periodontite apical é uma doença inflamatória causada por micro-organismos que colonizam o sistema de canais radiculares (7, 26). É uma sequela da infecção endodôntica, na qual os canais radiculares infectados agem como uma fonte de micro-organismos de espécies patogênicas variadas, que liberam fatores de virulência no tecido perirradicular, iniciando e sustentando uma resposta inflamatória com o intuito de conter o avanço da infecção endodôntica, resultando no desenvolvimento da periodontite apical, caracterizada por reabsorção dos tecidos duros e destruição do ligamento periodontal apical (11, 19).

As áreas de reabsorção óssea resultantes da resposta inflamatória desencadeada pela infecção endodôntica agem como um depósito de marcadores inflamatórios tais como citocinas, anticorpos e proteína C-reativa (CRP) (13). A proteína C-reativa representa um marcador da resposta de fase aguda que descreve o estado inflamatório do indivíduo e sua produção é estimulada pela inflamação e mediada por uma rede complexa de citocinas, principalmente pela IL-6, sendo amplamente utilizada como marcador de inflamação sistêmica e preditor do risco cardiovascular (10). As infecções bucais produzem aumento significativo nas respostas inflamatórias sistêmicas, manifestadas pelas citocinas e reagentes de fase aguda como a CRP (12). Dessa forma, é importante compreender se o desenvolvimento da periodontite apical pode estar associado com a elevação dos níveis sistêmicos desse marcador de risco cardiovascular. Devido ao limitado número de estudos que avaliaram a associação entre periodontite apical e níveis sistêmicos de mediadores inflamatórios e à crescente especulação de que infecções orais crônicas poderiam estar associadas com aumento do risco cardiovascular, o objetivo desta revisão foi investigar os achados publicados na literatura com relação à possível associação entre a periodontite apical e elevação dos níveis séricos de CRP.

Material e Método

• Periodontite Apical e Risco Cardiovascular

Alguns autores sugerem que a periodontite apical crônica possa estar associada com as doenças cardiovasculares, atuando de forma semelhante às doenças periodontais e outras infecções crônicas, ou seja, uma resposta inflamatória localizada levaria à liberação e ativação de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos, os quais iniciariam a cascata de reações envolvidas no processo inflamatório, causando danos endoteliais e formação de placas ateromatosas (2, 17). Esta associação entre periodontite apical e risco cardiovascular é biologicamente plausível, considerando que nas infecções endodônticas há predominância de bactérias anaeróbias gram negativas (27); produção de citocinas pró-inflamatórias (1) e pelo fato de níveis séricos elevados de mediadores inflamatórios terem sido observados em pacientes com periodontite apical (15, 16).

Há poucos estudos associando positivamente a periodontite apical ou história de tratamento endodôntico com o risco de doença cardiovascular (5, 6, 20, 22). Em um estudo longitudinal, CAPLAN *et al.* (5) investigaram a hipótese de que homens com maior incidência de lesões de origem endodôntica seriam mais propensos ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.



Nos 708 homens estudados (idade média de 47,4 anos) as lesões perirradiculares foram significativamente associadas com o tempo de diagnóstico da doença cardiovascular em pacientes com idade inferior a 40 anos, o que não ocorreu nos pacientes com idade superior a 40 anos. Os autores atribuíram este resultado ao fato dos pacientes com mais idade apresentarem outras condições mais fortemente associadas com a doença cardiovascular. Em 2009, o mesmo grupo de autores (6) avaliou a correlação entre história de tratamento endodôntico e prevalência de doença cardiovascular em participantes de um extenso estudo longitudinal cujo objetivo era estimar o risco de desenvolver aterosclerose. Os autores mostraram que entre os participantes com 25 ou mais dentes, aqueles que relataram ter realizado dois ou mais tratamentos endodônticos mostraram uma prevalência de doença cardiovascular significativamente maior do que aqueles que não relataram história de tratamento endodôntico, enquanto entre os pacientes com 24 dentes ou menos não se observou diferença significativa na prevalência de doença cardiovascular. PASQUALINI *et al.* (20) mostraram que a prevalência de periodontite apical crônica foi mais elevada no grupo de pacientes portadores de doenças cardíacas (grupo CHD) do que no grupo controle (82,9% versus 42,8%, respectivamente). Indivíduos do grupo CHD também apresentaram um maior número de lesões de origem endodôntica em comparação com o grupo controle (3,4 versus 1,1 respectivamente). Além disso, a prevalência de diagnóstico combinado de lesões de origem endodôntica e de origem periodontal foi significativamente maior nos pacientes do grupo CHD do que nos controles (68,2 versus 21,4%, respectivamente). Dentre os indicadores de saúde bucal, a periodontite crônica mostrou a associação mais forte com CHD (OR = 5,87). PETERSEN *et al.* (22) demonstraram que pacientes com pelo menos uma lesão perirradicular crônica tinham carga aterosclerótica aórtica consideravelmente maior do que pacientes sem lesão perirradicular. Além disso, os resultados mostraram que quanto maior a quantidade de lesões presentes em um paciente, maior a probabilidade de detectar lesões ateroscleróticas quantificáveis e maior a carga aterosclerótica aórtica. As mulheres apresentaram uma carga aterosclerótica aórtica inferior a dos homens.

• Proteína C-reativa como Marcador Biológico Inflamatório

A proteína C-reativa tem sido o marcador sistêmico de inflamação mais comumente e é considerada a principal proteína de fase aguda em humanos (13). É produzida e liberada pelos hepatócitos sendo a IL-6 a maior indutora de sua síntese, enquanto um papel menor está atribuído a outras citocinas como a IL-1 e o TNF- α (23). Dentre as propriedades pró-inflamatórias da CRP estão a sua capacidade de reconhecer e promover a fagocitose dos micro-organismos e das células agredidas no processo inflamatório; promover a ativação dos monócitos/macrófagos por aumentar a síntese e secreção de IL-1 e TNF- α e induzir a expressão de moléculas

de adesão e secreção de IL-6 pelas células endoteliais (23).

Em indivíduos saudáveis, o nível médio de CRP no plasma é em torno de 0,8 mg/L (25), porém esta concentração aumenta rapidamente em resposta aos estímulos inflamatórios agudos, até mil vezes acima do nível normal (23) e diminui rapidamente após a resolução do processo inflamatório (4, 8, 18, 24). Por este motivo, a proteína C-reativa é um dos indicadores mais sensíveis da inflamação, sendo mais sensível do que a velocidade de sedimentação (VHS) e a contagem dos leucócitos (3). A resolução dos processos infecciosos/inflamatórios de origem endodôntica ou periodontal parece levar à redução dos níveis de CRP. D'AIUTO *et al.* (8) verificaram que pacientes com boa resposta à terapia periodontal, apresentaram uma diminuição na CRP sérica 6 meses após o tratamento. MONTEBUGNOLI *et al.* (18) reportaram que pacientes com história recente de infarto agudo do miocárdio apresentavam redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de CRP 3 meses após tratamento periodontal não-cirúrgico. REN & MALMSTROM (24) observaram que os níveis de CRP em pacientes com abscesso perirradicular agudo retornaram a níveis abaixo de 5mg/L uma semana após o tratamento de urgência.

A CRP é considerada um fator preditor para as doenças cardiovasculares quando seu nível sistêmico apresenta-se maior do que 2.1 mg/L (14) ou quando está $\frac{1}{4}$ acima do valor normal (8). DANESH *et al.* (9) consideram que um adulto saudável com níveis de CRP ≥ 3 mg/L apresenta um risco relativo duas vezes maior de desenvolver um evento coronariano agudo em comparação com indivíduos que apresentam CRP ≤ 1 mg/L. Baseados nos dados da *American Heart Association*, PEARSON *et al.* (21) relataram que pacientes com valores plasmáticos de CRP < 1 mg/L são considerados de baixo risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares e aqueles que possuem valores > 3 mg/L são considerados como pacientes de alto risco cardiovascular.

A literatura vem mostrando algumas evidências de associação entre a periodontite apical e níveis séricos aumentados de proteína C-reativa (4, 15, 16, 24) e estudos têm demonstrado que o grau de severidade da infecção endodôntica e a presença de lesões perirradiculares sintomáticas também podem influenciar os níveis dos marcadores inflamatórios (15, 16, 24).

Resultados

• Relação entre a Periodontite Apical e os Níveis Sistêmicos de CRP

GOMES *et al.* (13), após pesquisa eletrônica para a realização de uma revisão sistemática e metanálise, incluíram 20 estudos que avaliaram a associação entre periodontite apical e os marcadores inflamatórios. Os autores puderam observar que dentre os 31 marcadores avaliados nestes estudos, os mais comumente estudados foram as imunoglobulinas G, M, A e a CRP. A preocupação em avaliar os níveis de CRP sistêmica em pacientes com periodontites apicais não é recente. Em 1965, BOUCHER *et al.* (4) selecionaram 23


pacientes com periodontite apical e observaram que entre os 10 pacientes apresentando abscesso dentoalveolar agudo, 9 apresentavam níveis detectáveis de CRP. No grupo com lesões perirradiculares crônicas, 4 dos 13 pacientes também apresentavam valores detectáveis da CRP, enquanto no grupo controle a mesma não foi detectada. Nos estudos de MARTON *et al.* (15), em 1988, e MARTON & KISS (16), em 1992, foram investigadas as alterações dos níveis sanguíneos de vários marcadores inflamatórios, incluindo a CRP, numa amostra de 36 pacientes com granuloma perirradicular. Os autores avaliaram os níveis dos marcadores antes e depois do tratamento endodôntico. Foram encontradas elevadas concentrações de CRP antes do tratamento e um declínio significativo de todas as proteínas de fase aguda após três meses do tratamento endodôntico, tendo ocorrido uma redução de 40,9% nos níveis de CRP.

Níveis elevados de CRP podem ser transitórios em alguns pacientes e persistentes em outros e a persistência nos altos níveis de CRP, após o tratamento de infecções dentais, pode ser um marcador útil indicativo de danos teciduais subjacentes nos pacientes. Considerando esta hipótese, REN & MALMSTROM (24) estudaram pacientes com infecções odontogênicas agudas ou com complicações após a cirurgia de terceiros molares para avaliar o efeito do tratamento destas infecções dentais nos níveis séricos de CRP. Dos 14 pacientes que apresentavam abscesso de origem endodôntica, 10 demonstraram níveis de CRP > 5 mg/L com uma média de 23,6 mg/L antes do atendimento. Após a terapia endodôntica, houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de CRP, com apenas um paciente mantendo CRP > 5 mg/L.

WILLERSHAUSEN *et al.* (28) investigaram a associação entre lesões crônicas de origem periodontal ou endodôntica e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM). Os autores verificaram que pacientes com história prévia de IAM apresentavam uma pior condição de saúde bucal, apresentando um número estatisticamente maior de dentes perdidos e uma maior frequência de infecção dental crônica, quando comparados ao grupo controle. Observou-se que

42,3% dos pacientes apresentavam um índice periodontal grau 4, em comparação com 17,1% do grupo controle e que 48% dos pacientes com IAM apresentavam lesões endodônticas, sendo 54,7% destas lesões em dentes sem tratamento endodôntico (lesões primárias). Nos pacientes do grupo IAM, 19,5% apresentavam mais de 3 lesões perirradiculares, enquanto no grupo controle esse número foi de apenas 2,3%. Entretanto, os autores não encontraram correlação entre os níveis de CRP e o número de lesões de origem endodôntica.

Conclusão

A literatura abrange poucos estudos que encontraram uma associação significativa entre a periodontite apical e os níveis séricos de CRP, o que foi comprovado por GOMES *et al.* (13). Os estudos que envolveram pacientes portadores de abscesso perirradicular agudo mostraram a presença de uma maior quantidade de CRP sistêmica antes do tratamento endodôntico e uma redução significativa deste marcador após o tratamento, o que mostra uma possível associação entre os níveis séricos dos marcadores e a infecção endodôntica. Mas devido ao fato dos estudos descritos nesta revisão apresentarem desenhos metodológicos diferentes, torna-se mais difícil realizar uma maior comparação entre os resultados e atestar a veracidade desta associação. Além disso, os estudos de intervenção mostraram diferentes tipos de tratamento, diferentes períodos de tempo de avaliação dos níveis séricos de CRP após o tratamento, reduzido tamanho da amostra e avaliaram grupos muito heterogêneos. Esses fatores limitam a interpretação dos resultados e inviabilizam a realização de uma metanálise. Os avanços das pesquisas nesta área oferecerão dados mais consistentes sobre os efeitos da infecção endodôntica nos níveis séricos de CRP, sobre a influência que a alteração dos níveis de CRP acarretará no paciente com doença cardiovascular ou com história de doenças cardiovasculares e como os níveis de CRP podem monitorar o tratamento das infecções dentais. Sugere-se a realização de mais estudos com o objetivo de identificar a influência das lesões perirradiculares nos níveis séricos de CRP. 

Referências ::

1. BARKHORDAR, RA, HAYASHI, C, HUSSAIN, MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod and Dent Traumat* 1999; 15:26-7.
2. BECK, JD, PANKOW, J, TYROLER, HA, et al. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138:528-33.
3. BERGER, C, UEHLINGER, J, GHELFI D, et al. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk of septicemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154(2):138-44.
4. BOUCHER, NE Jr, HANRAHAN, JJ, KIHARA, FY. Occurrence of C-reactive protein in oral disease. *J Dent Res* 1965; 46:624.
5. CAPLAN, DJ, CHASEN, JB, KRALL, EA, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006; 85:996-1000.
6. CAPLAN, DJ, PANKOW, JS, CAI, J, et al. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 1004-12.
7. COLIC, M, GAZIVODA, D, VUCEVIC, D, et al. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Molecular Immunology* 2009; 47: 101-13.
8. D'AIUTO, F, PARKAR, M, ANDREOU, G, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83:156-60.
9. DANESH, J, WHINCUP, P, WALKER, M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199-204.
10. DE MATT, MP, KLUFT, C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Italian Heart Journal*. 2001;2:189-95.
11. DE SÁ, AR, PIMENTA, FJGS, DUTRA WO, et al. Immunolocalization of interleukin 4, interleukin 6, and lymphotoxin alpha in dental granulomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:356-360.
12. EBERSOLE, JL, CAPELLI D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000. 2000; 23: 19-49.
13. GOMES, MS, BLATTNER, TC, FILHO, MS, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2013;39 (10):1205- 17.
14. MARCACCINI, AM, MESCHIARI, CA, SORGL, CA, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009; 80(4):594-602.
15. MARTON, I, KISS, C, BALLA, G, et al. Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3:95-6.
16. MARTON, IJ, KISS, C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int Endod J* 1992; 25:229-33.
17. MEURMAN, JH. Dental infections and general health. *Review Quintessence Int* 1997; 28(12):807-11.
18. MONTEBUGNOLI, L, SERVIDIO, D, MIATON, RA, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:188-92.
19. NAIR, PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:348-81.
20. PASQUALINI, D, BERGANDI, L, PALUMBO, L, et al. Association among Oral Health, Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-aged Adults. 2012;38:1570-7.
21. PEARSON, TA, MENSAH, GA, ALEXANDER, RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association *Circulation* 2002;107: 499-511.
22. PETERSEN, J, GLABI, E, NASSERI, P, et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Invest* 2014;18:1813-23.
23. RATAZZI, M, PUATO, M, FAGGIN, E, et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *Journal of Hypertension* 2003;21:1787-1803.
24. REN, YF, MALMSTROM, HS. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:49-55.
25. SHINE, B, DE BEER, FC, PEPYS, MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981;117(1):13-23.
26. SIQUEIRA, JF Jr. *Treatments of Endodontic Infections*. Rio de Janeiro: Quintessence, 403p. 2011.
27. TAKAHASHI, K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *Int Endod J* 1998; 31: 311-25.
28. WILLERSHAUSEN, B, KASAJ, A, WILLERSHAUSEN, I, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod* 2009; 35: 626-30.

Recebido em: 10/07/2014 / Aprovado em: 13/08/2014

Tárcia Virgínia Falcão Marques

Av. Alfredo Baltazar da Silveira 580 - cobertura, Recreio dos Bandeirantes

Rio de Janeiro, RJ, Brasil – CEP: 22790-710

E-mail: tarciafalcao@hotmail.com