

ATENDIMENTO CLÍNICO CONJUNTO ENTRE O PERIODONTISTA E O MÉDICO. PARTE I: DIABETES E DOENÇAS ISQUÊMICAS

PERIODONTIST AND DOCTOR CLINIC PERFORMANCE IN GROUP. PART I: DIABETICS AND ISCHAEMIC DISEASES

Marcos Vinícius Moreira de Castro*
 Alexandre Lustosa Pereira*
 Cesário Antonio Duarte**
 Alexandre Giroux Cavalcanti*
 Illuska Kaltenecker Retto de Queiroz***

RESUMO

Comprovada a correlação entre os microorganismos bucais e as doenças periodontais, estudos vêm sendo realizados com o intuito de verificar a influência destes mesmos microorganismos sobre a saúde geral do paciente e também sobre determinadas doenças que o acometem. Há atualmente um interesse muito grande por esta área e novas pesquisas estão trazendo conhecimentos bastante esclarecedores sobre o assunto. O propósito deste trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre a inter-relação da periodontia com a medicina, elucidar os mecanismos desta relação, analisar alguns de seus importantes aspectos, esclarecer e alertar a classe médico-odontológica, bem como versar normas que direcionem as condutas clínicas durante a abordagem do paciente. Na parte I deste trabalho esclareceremos os tópicos sobre diabetes e doenças isquêmicas. Futuramente, discutiremos as relações com gravidez e osteoporose.

UNITERMOS

Periodontia, doenças periodontais, diabetes, doenças isquêmicas.

SUMMARY

Periodontal medicine, relationship between periodontal status and systemic conditions or diseases, is important to determine the kind of treatment and to establish pre and post-operative safety. Recent research has been important to determine that periodontal infection is as risk factor for systemic diseases. This work is divided in part I and part II. The first is about diabetics and cardiovascular diseases.

UNITERMS

Periodontics, periodontal diseases, systemic diseases, diabetics, cardiovascular diseases, stroke.

INTRODUÇÃO

O papel da placa bacteriana como principal fator etiológico da doença periodontal é

bem evidente e foi demonstrado inicialmente por Greene²¹ (1963) e depois por Løe et al.²⁹ (1965) e Theilade et al. (1966)⁴⁸ em humanos. Posteriormente, foi comprovado por inúmeros trabalhos científicos. No início dos anos 70, existia um modelo bem definido para a natureza da doença periodontal. O acúmulo de placa bacteriana sobre os dentes e na região subgingival levava à formação do cálculo. Esta combinação de placa bacteriana e cálculo levava à formação das bolsas periodontais e concomitantemente à perda óssea alveolar, havendo, por conseguinte, perda dentária. Outros fatores contribuíam para este modelo como força oclusal excessiva e fatores de retenção (restaurações incorretas)⁵⁴. Nesta época, acreditava-se que a doença periodontal era transmissível entre membros de uma população e que era a maior ameaça à dentição humana. Havia também um conceito de iniciação e progressão desta doença que incluía as seguintes proposições: a) todas as bactérias da superfície dentária são patogênicas; b) a defesa do hospedeiro provavelmente protege contra todas as bactérias; c) a gengivite progride para a periodontite com conseqüentes perdas óssea e dentária; d) a periodontite não tratada progride lenta e continuamente ao longo do tempo; e) teoricamente, todos os indivíduos e todos os dentes são susceptíveis à periodontite; f) higiene bucal e idade são os maiores fatores de risco para a doença periodontal.³

Løe et al.²⁸ demonstraram numa comunidade de plantadores de chá do Sri-Lanka que nunca tinham feito higiene bucal, que a gengivite estava disseminada e que, em relação à perda de inserção, oito por cento da população tinha perda rápida — caracterizando uma periodontite agressiva⁴⁶ — enquanto 81% tinha moderada progressão — a denominada periodontite crônica⁴⁶. Interessante notar que 11% da população não tinham progressão da perda de inserção, tendo apenas gengivite. Num outro trabalho bastante esclarecedor, Socransky; Haffajee⁴¹ demonstraram que a doença periodontal evolui, não de maneira lenta e contínua como se acreditava anteriormente, mas por meio de surtos de atividade periodontal destrutiva.

* Especialista em Periodontia

** Doutor e Livre-Docente pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

*** Cirurgiã-dentista

Entretanto, as mais recentes contribuições dos epidemiologistas para o entendimento da doença periodontal vêm de estudos sobre o papel de periodontites moderadas não tratadas como um fator de risco para a saúde geral e o bem-estar. Evidências convincentes de muitos investigadores indicam claramente que a periodontite aumenta o risco de doenças cardiovasculares, bem como de diabetes⁵. Não se trata da antiga teoria da infecção focal por algumas razões. Primeiro, há hoje um conhecimento mais amplo sobre a microbiota envolvida na doença periodontal. Outra grande diferença é que, antes, aqueles que propunham a infecção focal bucal recomendavam, empiricamente, a extração de dentes como meio de auxiliar a cura de doenças sistêmicas³. Pode-se entender o modelo atual da doença periodontal como sendo o seguinte: a) bactérias específicas causam doença periodontal; b) a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro, embora protetora, é responsável pela destruição tecidual na periodontite; c) a periodontite progride em episódios de perda de inserção; d) existem diferentes graus de susceptibilidade à doença periodontal entre diferentes indivíduos e entre dentes de um mesmo indivíduo; e) fatores de risco específicos próprios, adquiridos e ambientais contribuem para a susceptibilidade à doença; f) a periodontite é um grande fator de risco para doenças cardíacas coronarianas e para nascimento de bebês prematuros e de baixo peso; g) eventos celulares da cicatrização podem ser modulados³.

Entidades importantes como a Academia Americana de Periodontia e a Associação Pan-Americana de Periodontia têm promovido encontros científicos em que o tema central é o enfoque sobre Medicina Periodontal. Numa recente publicação, Williams & Offenbacher⁴³ mostraram esta relação, alertando que pacientes com periodontite severa têm duas vezes mais chances de um acidente vascular cerebral e três vezes mais chances de ter um infarto que um paciente com gengiva saudável. O objetivo desta publicação é fazer uma revisão de literatura sobre a inter-relação da periodontia com a medicina, esclarecer os mecanismos desta relação, analisar alguns de seus importantes aspectos, sobretudo propor condutas clínicas que possam melhor proteger o paciente.

DIABETES

O *diabetes melito* é definido^{42,45} como uma tríade de sintomas que incluem polidipsia, poliúria e polifagia causadas por uma tolerância alterada à glicose ou por um metabolismo defeituoso de lipídeos e carboidratos. Estes sintomas são o resultado direto da hiperglicemia e do desequilíbrio osmótico por

ela causado. De igual modo, as maiores complicações do diabetes — anormalidades micro-circulatórias, nefropatias, retinopatias, neuropatias e cicatrização alterada — são também resultados da hiperglicemia. Já o metabolismo defeituoso de lipídeos e carboidratos pode ainda levar a aterosclerose cerebrovascular, cardiovascular e de vasos periféricos. Dois possíveis mecanismos para estas complicações têm sido propostos. O primeiro é o caminho "polio" em que a glicose é reduzida a sorbitol pela enzima aldol redutase. O sorbitol é considerado uma toxina tecidual e tem sido implicado na maioria das complicações do diabetes³⁷. O segundo mecanismo é a formação dos produtos finais da glicosilação avançada devido à adição não enzimática de hexoses a proteínas como: colágeno, hemoglobina, albumina plasmática e lipoproteínas. Além disso, ocorre alteração de suas funções⁷. A quantidade de cálculo foi considerada aumentada quando associada ao diabetes, e a atrofia alveolar difusa altamente incidente nos pacientes mais jovens, decorrente de fatores locais³⁹.

Pacientes com pobre controle do diabetes têm significativamente mais sangramento gengival do que aqueles com controle moderado e bom e do que pacientes sem o distúrbio metabólico. No entanto, a quantidade de fatores etiológicos não têm relação com o grau de controle do diabetes e nenhuma relação foi estabelecida entre duração, complicações e medicações desta doença e o sangramento gengival¹⁶. Já em relação à profundidade de sondagem e a dentes perdidos em sextantes com bolsas profundas, pacientes diabéticos mostram um índice bem mais elevado do que pacientes controles³. Numa comparação entre irmãos diabéticos e não diabéticos, a prevalência de doença periodontal é extremamente superior entre aqueles com distúrbio metabólico e, de igual modo, a duração do diabetes também é maior nos indivíduos com doença periodontal severa¹¹.

Estudos sobre a doença periodontal em índios Pima — uma população com prevalência extremamente alta de diabetes tipo 2 — mostrou que, independentemente da idade, os pacientes com diabetes tinham uma maior prevalência de doença periodontal¹⁸. Em outras populações de diabéticos, estudos demonstraram que crianças diabéticas tinham significativamente mais inflamação gengival do que crianças sem diabetes, sendo que os índices de placa eram os mesmos¹³. Em relação à perda de inserção, esta ocorre com mais frequência e mais extensivamente em pacientes diabéticos com moderado e pobre controle glicêmico do que naqueles com bom controle⁴⁴. Barnett et al.⁴ examinaram 45 pacientes diabéticos entre 10 e 18 anos de idade e

não encontraram correlação entre o grau de controle ou a duração do diabetes e o índice gengival ou periodontal. Estes indivíduos, porém, pertenciam a um grupo homogêneo de uma clínica privada de endocrinologia. Num outro trabalho, Mackenzie; Millard⁴¹ não observaram nenhuma relação entre o *diabetes melito* e a perda óssea alveolar. Entretanto, relações positivas entre o cálculo e perda óssea alveolar e entre diabetes e aterosclerose foram encontradas.

Pacientes com *diabetes melito* tipo 2 e com doença periodontal severa demonstram significativamente pior controle glicêmico do que pacientes com mínima destruição periodontal⁴⁰. A presença de infecção periodontal severa pode também aumentar o risco de complicações diabéticas micro e macrovasculares. Pacientes diabéticos com doença periodontal severa têm uma prevalência significativamente maior de proteinúria e um maior número de complicações cardiovasculares como acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos transitórios, angina, infarto do miocárdio, falência cardíaca e fraqueza intermitente do que pacientes diabéticos com mínima doença periodontal¹⁹.

O tratamento periodontal, quando precedido da administração sistêmica de antibióticos, melhora o controle metabólico dos pacientes. Isto suporta a teoria de que a doença ou a infecção periodontal complica o diabetes¹⁰. A presença de infecções — incluindo a doença periodontal — em pacientes diabéticos aumenta a resistência à insulina, agravando a condição do diabetes. A doxiciclina contribui para redução da profundidade de sondagem e uma redução no índice de *Porphyromonas gingivalis* em pacientes diabéticos quando comparados ao grupo controle, melhora também o controle metabólico do diabetes, por meio de redução da hemoglobina glicosilada e das exigências de insulina²². De igual modo, um importante trabalho de Genco; Grossi²⁰ (1998) mostrou que a doença periodontal severa coexiste frequentemente com *diabetes melito* severo, e que o diabetes é um fator de risco para a doença periodontal severa, formando assim uma mão dupla de interferência. Levando-se em conta que a doença periodontal severa complica o metabolismo em diabetes severo, existem evidências que apoiam a hipótese de que a eliminação de infecção periodontal, usando antibióticos sistêmicos, melhora o controle metabólico do diabetes. Contraditoriamente, Aldridge et al.¹ observaram que a utilização de raspagem e alisamento radicular em conjunto com antibioticoterapia sistêmica não trazia efeitos significativos sobre o controle glicêmico.

A Academia Americana de Periodontologia⁴⁵, em publicação recente, faz algumas

recomendações, afirmando que pacientes diabéticos bem controlados podem ser tratados de maneira similar a pacientes não diabéticos para a maioria das necessidades dentárias de rotina. Os procedimentos devem ser curtos, atraumáticos e o mais livre de estresse possível. Devem ser instruídos a tomarem suas medicações conforme o prescrito e continuar o controle da dieta bem como o automonitoramento dos níveis de glicose durante o curso do tratamento dentário. Os pacientes devem tomar normalmente o seu café da manhã para prevenir a hipoglicemia. O tratamento no início da manhã é sempre preferível porque os níveis endógenos de corticosteróides neste período são geralmente altos e os procedimentos estressantes podem ser mais bem tolerados. Se o procedimento dentário for longo ou estressante, a sedação consciente pode ser usada, assim como uma alteração do regime de utilização de insulina ou do hipoglicemante oral. Podem ser requeridas também uma dieta e uma atenção médica especiais.

DOENÇAS ISQUÊMICAS

A aterosclerose é uma condição degenerativa progressiva que envolve um grande número de artérias de médio calibre. Nestas artérias, placas ateromatosas compostas de células degeneradas, cristais de colesterol e proteínas plasmáticas como fibrina e fibrinogênio originam trombos que podem ocluí-las ou ser liberados na circulação sanguínea para causar infartos em regiões distantes⁴⁷. É também evidente que a aterosclerose e suas conseqüências — trombose coronária, doenças cardíacas isquêmicas e acidente vascular cerebral — são, simultaneamente, as maiores causas de morte nos Estados Unidos⁵⁷.

O início da placa aterosclerótica ocorre devido ao acúmulo local de lipídeos (colesterol derivado de lipoproteínas de baixo peso molecular) e outras proteínas plasmáticas no interior da parede vascular. Os macrófagos derivados de monócitos desempenham um importante papel neste processo^{6, 12, 27, 28, 32, 38, 40, 49, 55}. Durante a periodontite, os microrganismos da placa bacteriana — entre eles o *Streptococcus sanguis*, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e a *Porphyromonas gingivalis* — podem ser disseminados pela corrente sanguínea, infectando o endotélio vascular, contribuindo para a ocorrência de aterosclerose e para o risco de isquemia e infarto do miocárdio²⁶.

Os procedimentos dentários cirúrgicos causam bacteremias em mais de 80% dos pacientes. Até mesmo uma simples higiene bucal pode ser responsável por uma bacteremia em cerca de 40% dos pacientes¹⁵. Em função

disto, a profilaxia antibiótica foi inicialmente sugerida para diversos pacientes, como os portadores de diabetes tipo I e tipo II⁹. O trabalho mais profundo e atual sobre o assunto é o da American Heart Association² — elaborado especificamente para cirurgiões dentistas — recomendando a cobertura profilática nas seguintes condições: pacientes com risco de desenvolvimento de endocardite bacteriana subaguda ou portadores de próteses valvares; pacientes com alterações no sistema imunológico seja por doença, droga ou radiação; diabéticos apenas do tipo I e pacientes com próteses articulares cimentadas ou colocadas a menos de 2 anos. Além do uso de bochechos com clorexidina por 30 segundos, um regime padronizado de antibioticoterapia profilática deve ser prescrito, consistindo de 2 gramas de amoxicilina, podendo-se usar, como alternativa, a clindamicina 600mg, a cefalexina 2 gramas, ou ainda a azitromicina 500 mg, todos 1 hora antes do atendimento. Existem ainda outras opções parenterais e doses específicas para crianças com peso abaixo de 27 Kg.

Sabe-se hoje, através de pesquisas elucidativas^{33, 35, 36}, que, não apenas a agressão bacteriana, mas também a resposta do hospedeiro têm um importante papel na progressão da doença periodontal. Imediatamente após um apropriado desafio microbiano, há uma vasculite dos pequenos vasos sanguíneos. As bactérias e suas toxinas, especialmente os lipopolissacarídeos (LPS), atravessam o epitélio juncional para ganhar acesso ao tecido conjuntivo e aos vasos sanguíneos. Assim os componentes sanguíneos migram para o tecido conjuntivo, surgindo linfócitos T e B, plasmócitos e macrófagos no tecido gengival. Os LPS interagem com estas células e estimulam-nas a produzir grandes quantidades de interleucina 1b (IL-1), fator a de necrose de tumor (FNTa), prostaglandina E2 (PGE) e matrizes metaloproteinases (MMPs). Os FNTa, PGE e IL-1 mediam a reabsorção óssea, enquanto as MMPs degradam o colágeno do tecido conjuntivo. Esta destruição de tecido conjuntivo e reabsorção de osso alveolar leva aos sinais clínicos da doença, como perda óssea e de inserção. Outros autores^{17, 18, 23, 24, 25, 51} afirmaram que algumas linhagens bacterianas, incluindo *S. sanguis* e *P. gingivalis*, possuem na sua superfície a Proteína Associada a Agregação de Plaquetas (PAAP), um antígeno colagenóide de superfície celular, capaz de induzir a agregação plaquetária na corrente sanguínea. Isto e outros fatores como: níveis de fibrinogênio, polimorfismo plaquetário e estresse contribuem para eventos tromboembólicos agudos, obstruindo artérias coronárias, causando isquemia cardíaca e eventualmente infarto do miocárdio.

Loesche et al.³⁰ afirmaram em seu estudo que os pacientes que não tinham seus dentes limpos pelo menos uma vez ao ano tinham cerca de 4,76 vezes mais chances de terem um acidente vascular cerebral, sugerindo que uma negligência com os cuidados bucais pode estar associada com o desenvolvimento de acidente vascular cerebral. No mesmo raciocínio, DeStefano et al.¹⁴, num acompanhamento de 15 anos, demonstraram que houve uma relação entre doença periodontal e um subseqüente desenvolvimento de doenças cardíacas em homens com menos de 50 anos de idade. Aqueles pacientes que tinham doença periodontal tiveram uma incidência duas vezes maior de acidentes vasculares cerebrais ou de entrada em hospitais por doenças cardíacas.

DISCUSSÃO

Historicamente, o termo infecção focal foi usado no início do século XX para descrever o potencial de disseminação sistêmica de contaminações de origem bucal, que, teoricamente, influía em uma grande quantidade de enfermidades humanas. Este conceito caiu por terra porque estava baseado em observações empíricas que não podiam ser suportadas por evidências científicas. Desde a década de 80, tem havido um renascimento científico com respeito a avanços de técnicas biológicas, moleculares e estatísticas, capacitando os investigadores a ordenar muitas condições humanas complexas que são de natureza multifatorial. Mais recentemente, o termo *medicina periodontal* foi designado para descrever uma nova área de investigações baseada em novos dados que sugerem que as infecções periodontais contribuem para a morbidade e a mortalidade de certas condições sistêmicas como aterosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, diabetes e parto prematuro. Assim, a recente ligação de infecções periodontais com graves condições sistêmicas representa uma redescoberta de uma associação que era empírica no passado e não tinha valor científico. Acrescente-se ainda que, em presença de doença periodontal, a superfície total da bolsa periodontal equivale a uma área de cerca de 50 a 75 cm² e que isto implicaria em bacteremias e endotoxinemias transitórias e recorrentes provocando, conseqüentemente, uma forte resposta de anticorpos³⁴.

A presença de doença periodontal complica o controle metabólico do diabético^{22, 10, 20, 43, 50}. Assim, a administração de antibióticos concomitantemente ao tratamento periodontal também pode ser recomendada^{10, 22}. Também foi determinado que pacientes diabéticos com doença periodontal severa têm mais complicações cardiovasculares como

acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos transitórios, angina, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral do que pacientes diabéticos com mínima destruição periodontal²⁰. Contraditoriamente, Aldridge et al.¹ observaram que a utilização de raspagem e alisamento radicular em conjunto com a antibioticoterapia sistêmica não traz efeitos significativos sobre o controle glicêmico; Outros autores^{4,21} também não estabeleceram relação entre a doença periodontal e o diabetes. Quanto às doenças isquêmicas, houve unanimidade em estabelecer a sua relação com as doenças periodontais.

CONCLUSÃO

• Existe a iminente necessidade de um estreitamento de relações profissionais entre o médico e o cirurgião-dentista. No caso do diabetes, está estabelecida a chamada "via de mão dupla" de interferência com a doen-

ça periodontal, em que a presença de periodontite dificulta o controle glicêmico do diabético e o diabetes pobremente controlado agrava a periodontite.

• O Cirurgião-dentista deve estar atento porque:

1. Está comprovada a estreita relação entre doenças periodontais e doenças sistêmicas, devendo o cirurgião-dentista e, principalmente, o periodontista elaborar um correto diagnóstico das doenças periodontais, pois, caso contrário, há risco não apenas para os elementos dentários como também para a saúde e vida do paciente.

2. Quando pacientes com risco para endocardite bacteriana, ou que apresentam imunossupressão, são submetidos a tratamentos odontológicos que envolvam sangramento, uma profilaxia antibiótica correta deve ser indicada.

• Já o médico deve estar atento porque:

1. Cabe a ele conhecer todas as relações entre periodontopatias e condições ou doenças sistêmicas como diabetes, doenças cardiovasculares, osteoporose e gravidez, pois aquelas são hoje um fator de risco claro e evidente para estas.

2. A presença de infecções crônicas, entre elas a periodontite, contribui para a ocorrência de aterosclerose e algumas linhagens bacterianas têm a propriedade de induzir a agregação plaquetária com conseqüente formação de eventos tromboembólicos, aumentando, nestes pacientes, o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDRIDGE, J. P. et alii. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in Type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 22: 271-275, 1995.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Bacterial endocarditis (sbe prophylaxis) regimens. *JAMA*, 277: 1794-1801, 1997.
- BACIC, M. et alii. CPITN assessment of periodontal status in diabetic patients. *J Periodontol*, 59: 816-822, 1988.
- BARNETT, M. L. et alii. Absence of periodontitis in a population of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) patients. *J Periodontol*, 55: 402-405, 1984.
- BECK, J. D. et alii. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*, 67: 1123-1137, 1996.
- BENDITT, E. P.; BENDITT, J. M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci*, 70: 1753-1759, 1973.
- BROWNLEE, M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 15: 1835-1843, 1992.
- BURKE, J. M.; ROSS, R. Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle. *Int Rev Connect Tissue Res*, 8: 119-157, 1979.
- CAWSON, R. A. Infective endocarditis as a complication of dental treatment. *Br Dent J*, 151: 409-414, 1981.
- CHRISTGAU, M. et alii. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: Clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*, 25: 112-124, 1998.
- CIANCIOIA L. J. et alii. Prevalence of periodontal disease in insulin-independent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc*, 104: 653-660, 1982.
- DAVIES, M. J.; THOMAS, A. C. Thrombosis in acute coronary artery lesions in sudden ischaemic death. *N Engl J Med*, 310: 1137-1140, 1984.
- DE POMMEREAU, V. et alii. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol*, 19: 628-632, 1992.
- DESTEFANO, F. et alii. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J*, 306: 688-691, 1993.
- DURACK, D. T. Prevention of infective endocarditis. *New Engl J Med*, 332: 38-44, 1995.
- ERVASTI et alii. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol*, 56(3):154 - 157, 1985
- FUSTER, V. et alii. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes [part 1]. *New Engl J Med*, 326:242-250, 1992.
- FUSTER, V. et alii. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes [part 2]. *New Engl J Med*, 326:310-318, 1992.
- GENCO R. J. et alii. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc*, 121: 532-536, 1990.
- GENCO, R. J.; GROSSI, S. G. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two way relationship. *Ann Periodontol*, 3:51-61, 1998.
- GREENE, J. G.; VERMILLON, J. R. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*, 68: 25-31, 1963.
- GROSSI, S. G. et alii. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol*, 68:713-719, 1997.
- HEINRICH, J.; ASSMANN, G. Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk*, 2: 197-205, 1996.
- HERZBERG, M. C. et alii. Phenotypic characterization of *Streptococcus sanguis* virulence factors associated with bacterial endocarditis. *Infect Immun*, 58: 515-522, 1990.
- HERZBERG, M. C. et alii. Phenotypic characterization of virulence factors associated with bacterial endocarditis on strains of *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun*, 58: 515-522, 1990.
- HERZBERG, M. C.; MEYER, M.W. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol*, 3: 151-160, 1998.
- KLURFELD, D. M. Identification of foam cells in human atherosclerotic lesions as macrophages using monoclonal antibodies. *Arch Pathol Lab Med*, 109: 445-449, 1985.
- LÖE, H. et alii. Natural history of periodontal disease in man: Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*, 13: 431-445, 1986.
- LÖE, H. et alii. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36:177-187, 1965.
- LOESCHE, W. J. et alii. The relationship between dental disease and cerebral vascular accident in elderly United States veterans. *Ann Periodontol*, 3:161-174, 1998.
- MACKENZIE, S. R.; MILLARD, H. D. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc*, 66:191-8, 1963.
- MCCULLAGH, K. E.; BALLIAN, G. Collagen characterization and cell transformation in human atherosclerosis. *Nature*, 258: 73-75, 1975.
- OFFENBACHER, S. Periodontal disease: pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1(1):879-925, 1996.
- OFFENBACHER, S.; BECK, J. D. Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. *Compendium*, 19(1):32-39, 1998.
- PAGE, R. C. et alii. Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000, 14: 216-248, 1997.
- PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. Pathogenesis of chronic inflammatory disease: A summary of current work. *Lab Invest*, 33: 235-249, 1976.
- ROBINSON, W. G. et alii. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science*, 221: 1177-1179, 1983.
- ROSENFELD, M. E. et alii. Fatty streak initiation in Watanabe heritable hyperlipemic and comparable hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis*, 7: 9-23, 1987.
- RUDY, A.; CÖHEN, M.M. The oral aspects of diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 219(14): 502-508, 1938.
- SMITH, E.B. Fibrinogen and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol*, 15: 355-370, 1986.
- SOCRANSKY, S. S. et alii. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11(1): 21-32, 1984.
- SOSKOLNE, W. A. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol*, 3(1): 3-12, 1998.
- TAYLOR, G. W. et alii. Severe periodontitis and risk for poor glycoemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 67: 1085-1093, 1996.
- TERVONEN, T.; OLIVER, R. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol*, 20: 431-435, 1993.
- THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Diabetes and periodontal disease. *J Periodontol*, 71: 664-678, 2000.
- THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY.

Ann Periodontol, 4:1 – 6, 1999.

47. THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol*, 69:841-850, 1998.

48. THEILADE, E. et alii. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J. Periodont. Res*, 1(1), 1966.

49. THOMPSON, W. D. et alii. Mitogenic activity in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 66: 85-93, 1987.

50. THORSTENSSON, H. et alii. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*, 23:194-202, 1996.

51. WEISS, E. J. et alii. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *New Engl J Med*, 334: 1090-1094, 1996.

52. WHELTON, P. K. The involving epidemic of cardiovascular and renal diseases: a worldwide challenge [editorial]. *Curr Opin Nephrol Hyperten*, 4: 215-217, 1995.

53. WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000*, v. 23, p. 9-12, 2000

54. WILLIAMS, R.C. Periodontal Disease: The emergence of a new paradigm. *Compendium*, 19(1): 4-10, 1998.

55. WOOLF, N. The distribution of fibrin within the aortic intima: An immunohistochemical study. *Am J Pathol*, 39: 521-532, 1961.

Anuncie na ROBRAC

Informações: ABO-GO

(62) 287-1119

Contato Comercial:

Mais Comunicação

(62) 251-7917 / 274-3393

E-mail: maiscom@ifh.com.br