

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

MARIA JULIA DIAS BAPTISTA ARCA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE LESÕES
CRÔNICAS NA LIBERAÇÃO DE PROTEÍNA C-
REATIVA E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE GERAL:
REVISÃO DE LITERATURA**

BAURU
2013

MARIA JULIA DIAS BAPTISTA ARCA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE LESÕES
CRÔNICAS NA LIBERAÇÃO DE PROTEÍNA C-
REATIVA E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE GERAL:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia, sob orientação do Prof. Dr. Rodrigo Ricci Vivan.

BAURU
2013

A668a	<p>Arca, Maria Julia Dias Baptista</p> <p>Avaliação da influência de lesões crônicas na liberação de proteína C- reativa e sua influência na saúde geral: revisão de literatura / Maria Julia Dias Baptista Arca -- 2013. 31f.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Ricci Vivan.</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.</p> <p>1. Endodontia. 2. Proteína C- reativa. 3. Saúde geral. I. Vivan, Rodrigo Ricci. II. Título.</p>
-------	--

MARIA JULIA DIAS BAPTISTA ARCA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE LESÕES CRÔNICAS NA
LIBERAÇÃO DE PROTEÍNA C REATIVA E SUA INFLUÊNCIA NA
SAÚDE GERAL: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia, sob orientação do Prof. Dr. Rodrigo Ricci Vivan.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Rodrigo Ricci Vivan
Universidade do Sagrado Coração

Prof. Dr. Paulo Henrique Weckwerth
Universidade do Sagrado Coração

Prof. Dr. Sylvio de Campos Fraga
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 11 de dezembro de 2013.

Dedico este trabalho a meus pais, pelo amor, determinação e luta na minha formação, sem eles este trabalho e muitos dos meus sonhos não se realizariam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e abençoar minha trajetória.

Agradeço a todos que estiveram presentes em minha trajetória acadêmica, amigos, professores, e funcionários. Vocês foram essenciais para minha formação, levarei um pedacinho de cada um comigo, a saudade será enorme.

Agradeço a todos os meus familiares que sempre me apoiaram e acreditaram na minha competência, que me renovaram a cada final de semana durante esses quatro anos, com amor, companheirismo, e me dando forças para continuar, sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

E por último, mas não menos importante, agradeço ao Prof. Dr. Rodrigo Ricci Vivan, pela oportunidade, exemplo, apoio, paciência, pelo seu empenho e dedicação, pela sabedoria que muito me auxiliou para conclusão deste Trabalho, e principalmente pela amizade que se pode criar durante todos esses anos de convivência.

RESUMO

As doenças dentárias podem ter um papel significativo na etiologia de outras doenças sistêmicas em indivíduos saudáveis, com alguma doença de base, ou em indivíduos imunocomprometidos. Muitos estudos associam as doenças bucais às doenças gerais, afirmando que as doenças bucais, principalmente a doença periodontal inflamatória, podem aumentar os riscos às diferentes condições como a osteoporose, o diabetes mellitus, as infecções pulmonares, os partos prematuros e as doenças arteriais coronarianas. As doenças bucais inflamatórias crônicas estão relacionadas com a etiopatogênese das doenças cardíacas, por ativarem citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios, como a proteína C-reativa, o fator de necrose tumoral α (tnf- α), entre outros, os quais iniciam a cascata das reações bioquímicas, causando danos endoteliais e facilitando a formação das placas ateromatosas. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre as possíveis relações entre a liberação de proteína C-reativa e sua influencia na saúde geral do paciente.

Palavras-chave: Endodontia. Proteína C-reativa. Saúde geral.

ABSTRACT

Dental diseases may have a significant role in the etiology of other systemic diseases in healthy individuals, with some underlying disease, or in immunocompromised individuals. Many studies associate oral diseases and general diseases, stating that oral diseases, mainly the inflammatory periodontal disease may increase the risks to different conditions like osteoporosis, diabetes mellitus, pulmonary infections, premature births and coronary arterial diseases. Oral chronic inflammatory diseases are related to the etiopathogenesis of heart disease, by cytokines and other pro-inflammatory mediators activate, as c-reactive protein, tumor necrosis factor α (tnf- α), among others, which initiate the cascade of biochemical reactions, causing endothelial damage and facilitating the formation of atherosclerotic plates. The aim of this study was to conduct a literature review on the possible relationship between the release of C- reactive protein and its influence on the general health of the patient.

Keywords: Endodontics. C- reactive protein. General health.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	OBJETIVO GERAL.....	10
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
4	DISCUSSÃO	21
5	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

As doenças dentárias podem ter um papel significativo na etiologia de outras doenças sistêmicas em indivíduos saudáveis, com alguma doença de base, ou em indivíduos imunocomprometidos. (MEURMAN; SANZ; JANKET, 2004). Muitos estudos associam as doenças bucais às doenças gerais, afirmando que as doenças bucais, principalmente a doença periodontal inflamatória, podem aumentar os riscos às diferentes condições como a osteoporose, o diabetes mellitus, as infecções pulmonares, os partos prematuros e as doenças arteriais coronarianas. Como as doenças cardíacas representam a principal causa de mortalidade uma atenção especial tem sido dada às evidências de que as doenças bucais podem estar associadas às ateroscleroses. (YLÖSTALO et al., 2006; MATTILA; PUSSINEN; PAJU, 2005; EBERSOLE; CAPPELLI, 2005; JANKET et al., 2003; RENVERT, 2003; RUTGER PERSSON et al., 2003; KINANE; LOWE, 2000; MURRAY; SAUNDERS, 2000; LOESCHE, 2000; HARASZTHY et al., 2000; LOWE et al., 1998; MATTILA et al., 1995; MATTILA et al., 1989).

As doenças bucais inflamatórias crônicas estão relacionadas com a etiopatogênese das doenças cardíacas, por ativarem citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios, como a proteína C-reativa, o fator de necrose tumoral α (TNF- α), entre outros, os quais iniciam a cascata das reações bioquímicas, causando danos endoteliais e facilitando a formação das placas ateromatosas. (MEURMAN, 1997).

Por ser de fácil determinação, a concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica, a proteína C-reativa é um marcador inflamatório de especial interesse. (KOENIG et al., 1999; LAGRAND et al., 1997). A proteína C-reativa é produzida pelos hepatócitos e caracteriza-se por ser um polímero não glicosilado, composto por cinco subunidades idênticas e, quando ligado às bactérias, promove a ligação do complemento, facilitando a fagocitose. Por isso, pode ser comparada aos anticorpos. (EBERSOLE; CAPPELLI, 2005). Essa proteína é também conhecida como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. Suas concentrações são muito utilizadas para detectar doenças ocultas no organismo, bem como para monitorar a resposta ao tratamento de certos processos inflamatórios e infecciosos (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003; PEPYS e BALTZ, 1983). Por meio de técnicas imunoistoquímicas, a proteína C-reativa é também observada nos tecidos inflamados (HATANAKA et al., 1995), no miocárdio infartado e nas

placas de aterosclerose (LAGRAND et al., 1999; LAGRANDE et al., 1997). A análise dos níveis plasmáticos da proteína C-reativa pode servir para prever futuras doenças cardíacas (RIDKER et al., 1998).

Por diversos motivos, também parece correto uma associação entre as lesões periapicais crônicas e os mesmos fatores, pois, tanto a doença periodontal inflamatória crônica como as doenças inflamatórias do periápice, são doenças bacterianas que estimulam a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6) (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al., 1994). Estudos demonstraram que as proteínas de fase aguda e outros marcadores da inflamação com repercussão sistêmica cresceram em indivíduos com lesões periapicais e abscessos, bem como se mostraram moderados após exodontias, apicectomias ou tratamentos endodônticos convencionais (MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JUNIOR, HANRAHAN e KIHARA, 1967).

Em decorrência ao limitado número de estudos que avaliaram a associação entre as doenças bucais de origem endodôntica e a resposta sistêmica à inflamação, parecem prudentes examinar se essa relação realmente existe e se a proteína C-reativa pode ser um parâmetro sérico para monitorar a regressão das lesões periapicais crônicas em dentes tratados endodonticamente.

Diante dos trabalhos apresentados na literatura, há uma divergência de alguns resultados sobre a proteína C-reativa. Diante da importância do assunto estudado e sabendo que as correlações das doenças bucais podem influenciar nas doenças sistêmicas, torna-se pertinente e oportuno a realização de uma revisão de literatura para elucidar ao clínico que exerce a Odontologia sobre a sua real importância.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre as principais doenças sistêmicas relacionadas com a proteína C-reativa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elucidar ao clínico que exerce a odontologia, se a proteína C-reativa liberada por motivos odontológicos, pode afetar a saúde geral do paciente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão de literatura, buscando artigos nas principais bases de dados na área da saúde.
- Demonstrar a influência da proteína C-reativa liberada em lesões agudas e crônicas, e sua influência na saúde geral.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Torabinejad et al. (1983) avaliaram as concentrações séricas de imuno complexos circulantes, imunoglobulinas G e M e do componente C3 do complemento de 30 pacientes com lesões periapicais crônicas, comparando os níveis séricos desses pacientes com os níveis de pacientes que não apresentavam lesões periapicais. Os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos e os autores concluíram que as lesões periapicais crônicas não podem agir como foco de infecção para causar doenças sistêmicas via imuno complexos.

Uma associação positiva entre a infecção dentária e o infarto agudo do miocárdio foi encontrada por Mattila et al. (1989). Os autores avaliaram 100 pacientes com infarto agudo do miocárdio e 102 controles. A saúde bucal foi classificada utilizando-se dois índices, sendo que um deles era cego. Baseando-se nessas classificações, os autores puderam observar que a saúde bucal dos pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentou-se significativamente pior que nos pacientes do grupo controle.

Após avaliarem a resposta sistêmica de fase aguda pela injeção de lipopolissacarídeos (LPS) em ratos, Kalmovarin et al. (1991), descreveram que a síntese de proteínas plasmáticas de resposta de fase aguda, após a administração de LPS, demonstrou genes para a proteína C-reativa, o amilóide sérico, a glicoproteína α_1 ácida e a haptoglobina com padrões únicos extra-hepáticos, especificamente tissulares, com expressão nos rins, baço, timo, coração, cérebro, pulmões, testículos e epidídimo.

Os níveis da proteína C-reativa foi determinado em polpas dentárias. (PROCTOR et al., 1991). O objetivo do estudo foi determinar se os níveis da proteína C-reativa nas polpas poderia ser correlacionado com o estado microscópico pulpar e com os níveis sanguíneos da proteína C-reativa. Polpas necrosadas e inflamadas foram extirpadas durante a terapia endodôntica e as polpas em estados normais foram removidas de terceiros molares extraídos e foram avaliadas microscopicamente. No final de cada tratamento foi coletado o sangue dos pacientes. As polpas foram qualificadas em normais, inflamadas, inflamadas com áreas de necroses e necrosadas. A correlação entre os níveis da proteína C-reativa nas polpas e nos pacientes não foi significativa, porém as polpas inflamadas

apresentaram maiores níveis de proteína C-reativa que as polpas em estado normal.

As alterações nos níveis sanguíneos das imunoglobulinas A, G e M e a atividade do complemento de pacientes com granuloma periapical foram investigadas por Marton e Kiss (1992). Os autores avaliaram os níveis dos marcadores antes e após sete dias e três meses do tratamento endodôntico. Encontraram elevadas concentrações de IgM e proteínas de fase aguda antes do tratamento endodôntico, porém um declínio significativo foi observado após três meses decorrido o tratamento. Os resultados desse estudo fornecem evidências do completo recobrimento radicular após a eliminação da inflamação local pelo adequado tratamento endodôntico realizado nos pacientes com granuloma periapical.

Microorganismos provenientes da boca podem provocar moléstias sistêmicas como: artrite, nefrite, abscesso hepático, abscesso cerebral, mediastinite, endocardite bacteriana e meningite. Segundo Debelian, Olsen e Tronstad (1994), em um estudo retrospectivo, muitos destes casos são provocados pela bacteremia que se segue a uma manipulação durante o tratamento dentário. Essas bacteremias geralmente são transitórias, pois o sistema imunológico de vigilância infecciosa é rapidamente acionado nas pessoas sem doenças crônicas debilitantes.

As infecções bacterianas frequentemente oferecem um forte estímulo para a resposta sistêmica de fase aguda manifestada com o aumento de 25 proteínas plasmáticas (STEEL e WHITEHEAD, 1994; TRAUTWEIN, BOKER e MANN, 1994).

O Instituto Nacional de Pesquisas Dentárias (National Institute of Dental Research's – NIDR), Divisão de Epidemiologia e Prevenção das Doenças Bucais (Division of Epidemiology and Oral Disease Prevention - DEODP) colaboraram com o Centro Nacional de Estatísticas da Saúde (National Center for Health Statistics - NCHS) para conduzir um exame nacional de saúde bucal como parte da Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III – 1988-94), objetivando oferecer estimativas nacionais sobre o estado nutricional e de saúde dos civis norte-americanos, populações não institucionalizadas, de dois meses ou mais velhas, após muitos anos de estudo. Drury et al. (1996) relataram que o estudo fornece informações sobre o estado de saúde bucal dos civis durante seis anos de pesquisa e que os níveis de proteína C-reativa parecem ser mais altos em não-fumantes com as maiores extensões de bolsa periodontal

Certos compostos bacterianos, provavelmente derivados do trato gastrointestinal, disparam a resposta de fase aguda pós-cirúrgica e são responsáveis pela ativação de monócitos, macrófagos e granulócitos. Os níveis de proteína C-reativa começam a aumentar no primeiro dia pós-operatório após cirurgia grave. As infecções cirúrgicas e a resposta inflamatória à infecção desempenham um papel principal na morbidade e desenlace em pacientes cirúrgicos. A identificação de pacientes com risco de complicações pós-cirúrgicas pode ter impacto sobre as indicações para um procedimento, tanto quanto pode permitir modificações no tratamento, reduzindo o risco cirúrgico (BERGER et al., 1997).

A detecção de anticorpos específicos para a proteína C-reativa e a haptoglobina no soro foi desenvolvida pelo teste imunoenzimático *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) em pacientes com e sem periodontite. Ebersole et al. (1997) comprovaram níveis significativamente elevados de proteína C-reativa em pacientes com periodontite adulta, mas que apresentaram uma diminuição importante depois do tratamento periodontal. Os autores relataram também que diferenças nos níveis de proteína C-reativa e haptoglobina podem distinguir um grupo de adultos com periodontite na forma mais severa. Após dois anos da administração de 50mg de Flurbiprofen (uma droga antiinflamatória não-esteroidal), foram notados níveis mais baixos de haptoglobina. Os níveis da proteína C-reativa declinaram em 35-40% após 1-2 anos de tratamento com a droga. Segundo os autores, é mais do que provável que o aumento dessas duas proteínas de fase aguda na resposta da circulação sistêmica à infecção periodontal localizada tenha um impacto significativo na capacidade do hospedeiro de se proteger de outras infecções sistêmicas.

As proteínas de fase aguda podem ser divididas em dois grupos: tipos I e II. As proteínas do tipo I incluem o amilóide A sérico, proteína C-reativa, complemento C3 e glicoproteína α_1 ácida, as quais são induzidas pelos agentes pró-inflamatórios, citocinas semelhantes a IL-1. As do tipo II incluem fibrinogênio, haptoglobina, antitripsina- α_1 , macroglobulina- α_2 e são induzidas pelas citocinas similares a IL-6. (VADAS et al., 1997).

A doença periodontal inflamatória crônica é capaz de predispor à doença vascular, devido à abundância de espécies Gram-negativas envolvidas, os níveis prontamente identificáveis de citocinas pró-inflamatórias no líquido crevicular e os

densos infiltrados de células imunológicas envolvidas, a associação com fibrinogênio periférico, a contagem de leucócitos e a extensão e cronicidade dessa doença. Lowe et al. (1998), relataram ainda que fatores independentes para a aterosclerose e suas consequências incluem idade, gênero masculino, fumo, hipercolesterolemia, hipertensão sistêmica, fibrinogênio plasmático, contagem de leucócitos, hematócrito e diabetes, os quais também estão associados à doença periodontal, com exceção da hipercolesterolemia e da hipertensão sistêmica.

A proteína C-reativa também apresenta ação anti-inflamatória ao inibir a adesão de neutrófilos e células endoteliais através da inibição da expressão de L-selectina e ao inibir a produção de superóxido pelos neutrófilos e estimular a síntese de antagonista do receptor de Il-1 pelos monócitos (GABAY e KUSHNER, 1999). Vários tipos de patógenos periodontais foram identificados em placas ateromatosas por Haraszthy et al. (2000). Os autores examinaram 50 artérias carótidas obtidas de humanos e encontraram o *Bacteroides forsythus* em 30% dos espécimes testados, o *Porphyromonas gingivalis* em 26%, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* em 18% e o *Prevotella intermedia* em 14% após exames de DNA. Em 59% dos espécimes foram encontradas mais de uma espécie bacteriana. Assim, os autores puderam concluir que os patógenos periodontais estão presentes nas placas ateromatosas e participam diretamente no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose, causando doenças vasculares e outras sequelas clínicas.

Em trabalho prospectivo e controlado, Loesche (2000), constatou que os pacientes com *Bacteroides forsythus* e *Porphyromonas gingivalis* apresentavam três vezes mais chances de desenvolverem infarto agudo do miocárdio. A proteína C-reativa não é um marcador específico da resposta de fase aguda. Muitos estímulos potenciais, incluindo infecções, condições inflamatórias e traumatismos, também podem ser responsabilizados pelo aumento discreto dos níveis da proteína (SLADE et al., 2000).

Ainda utilizando dados da NHANES III, Wu et al. (2000) examinaram a relação entre a doença periodontal e os fatores de risco para as doenças arteriais coronarianas como: LDL- colesterol, proteína C-reativa e o fibrinogênio plasmático. No total, 10.146 participantes foram incluídos nas análises da proteína C-reativa e colesterol e 4.461 participantes foram incluídos nas análises do fibrinogênio. Os indicadores da saúde/doença periodontal examinados foram: índice de sangramento gengival, índice de cálculo, profundidade de bolsa e perda óssea. Os resultados

mostraram uma relação significativa entre a condição periodontal baixa e a proteína C-reativa e o fibrinogênio elevado. A associação entre o *status* periodontal e o colesterol é mais fraca, sendo que não foi detectada associação consistente entre os parâmetros. O estudo sugere que o colesterol, a proteína C-reativa e o fibrinogênio são fatores intermediários que podem ligar a doença periodontal ao elevado risco às doenças arteriais coronarianas.

Noack et al. (2001) examinaram se os níveis plasmáticos da proteína C-reativa encontram-se elevados em portadores de periodontite e se também há uma relação entre a severidade da doença e a microflora periodontal. Os níveis plasmáticos da proteína C-reativa foram avaliados utilizando 174 indivíduos; 59 com moderada perda óssea; 50 com grande perda óssea e 65 controles saudáveis. A perda óssea, a profundidade de sondagem e a porcentagem das bolsas encontradas foram medidas. A presença das espécies bacterianas *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter recta* e *Bacteroides forsythus* foram medidas nas placas subgingivais pela microscopia de imunofluorescência. Os autores observaram aumentos nos níveis de proteína C-reativa estatisticamente maiores em pacientes com doença periodontal quando comparados com pacientes saudáveis. Os pacientes com maiores perdas ósseas bucais apresentaram os maiores níveis plasmáticos da proteína C-reativa. A presença dos patógenos periodontais foi positivamente associada aos altos níveis de proteína C-reativa, porém os níveis dependem da severidade da doença periodontal juntamente com fatores como idade, fumo, peso elevado, triglicerídeos e colesterol.

Glurich et al. (2002) relataram, ainda, que a inflamação persistente localizada influencia os níveis sistêmicos dos mediadores inflamatórios e que alterações nesses níveis influenciam potencialmente os processos arterioscleróticos.

Entre as proteínas de fase aguda, a proteína C-reativa destaca-se por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19h) e por ter a concentração plasmática exclusivamente relacionada à sua síntese (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003).

Os efeitos secundários da proteína C-reativa lembram algumas propriedades dos anticorpos, sugerindo que, sob várias circunstâncias, a proteína C-reativa deve contribuir na defesa do hospedeiro contra a infecção, funcionando como um mediador pró-inflamatório (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003).

A proteína C-reativa foi a primeira proteína da fase aguda descrita na

literatura e tem sido considerada por muitos pesquisadores como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. O seu nome deriva da capacidade de precipitar o polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae* (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003).

Rutger Persson et al. (2003) avaliaram 80 indivíduos com infarto agudo do miocárdio e 80 controles sem evidência clínica de doença cardiovascular. Todos os indivíduos foram submetidos ao exame periodontal. A análise estatística demonstrou uma diferença significativa na profundidade de sondagem periodontal entre os portadores de infarto e os controles. Os achados do estudo sugerem que os indivíduos com perda óssea generalizada podem desenvolver futuramente um infarto agudo do miocárdio e devem ser encaminhados a exames e tratamentos médicos e periodontais.

Caplan (2004) fez uma revisão de vários conceitos importantes sobre os resultados adversos para a saúde em geral e como eles se relacionam com a doença periodontal. Analisou algumas questões gerais envolvidas na condução dos estudos epidemiológicos que abordam possíveis ligações entre doença endodôntica inflamatória e doenças sistêmicas. Concluiu-se que futuras investigações podem mostrar que a doença endodôntica tem um efeito nocivo à saúde, como doença cardiovascular. E a importância da prevenção de caries seria visto como uma importante medida de prevenção de doenças sistêmicas.

Os resultados de Joshipura et al. (2004) sugerem que a doença periodontal inflamatória crônica está diretamente relacionada aos marcadores da disfunção epitelial como a proteína C-reativa, o ativador do plasminogênio tecidual e o LDL-C, também conhecidos como fatores de risco para as doenças arteriais coronarianas. Os autores avaliaram a associação entre a doença periodontal inflamatória crônica e a proteína C-reativa, o fibrinogênio, o fator VII, ativador do plasminogênio tecidual, o LDL-C, o fator de Von Willebrand e os receptores 1 e 2 do fator de necrose tumoral em 468 homens entre 47 e 80 anos. Os participantes passaram pela coleta sanguínea e todos eram isentos de doenças arteriais coronarianas, diabetes e cânceres, além de serem excluídos os etilistas e fumantes. A doença periodontal foi associada com os maiores níveis de proteína C-reativa, ativador do plasminogênio tecidual e LDL-C nos participantes.

Márton (2004) estudou diversas linhas de evidências entre o papel das lesões inflamatórias orais e certas doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares.

Adultos jovens com periodontite apical apresentaram certas alterações bioquímicas, tais como os níveis de proteína C-reativa elevada, o que aumenta o risco para doenças cardiovasculares. Concluiu que varias linhas de estudos apoiam essa relação, mas que serão necessário futuras pesquisas para determinar em que medida as doenças endodônticas afetam a saúde em geral.

Márton e Bergenholtz (2004) citam recentes relatórios de saúde oral da OMS e identificaram que carie é um problema global de saúde continuo, e que se não tratada causa condições inflamatórias e processos infecciosos a polpa dentária e aos tecidos que cercam o dente envolvido, podendo raramente se propagar, deixando de ser um fenômeno local. Concluem que as condições distantes associadas com a infecção oral incluem doenças cardiovasculares, aterosclerose, derrame cerebral, eventos tromboembólicos, osteoporose, parto prematuro, doença pulmonar, podendo ter consequências fatais.

A presença simultânea de lesões periapicais crônicas e processos inflamatórios adicionais, como a periodontite e a artrite, pode mascarar os efeitos do tratamento endodôntico em humanos. Por isso, Buttke et al. (2005) utilizaram um modelo animal para determinar se as lesões periapicais crônicas desenvolveriam uma resposta inflamatória de caráter sistêmico. Polpas de 10 cães foram expostas e infectadas para induzir a lesão. Exames de sangue foram feitos antes da infecção dos canais e após a evidência radiográfica das lesões periapicais. Dos 10 cães, três foram também contaminados com *Porphyromonas gingivalis* A7436 através de aplicação intravenosa. Os níveis de proteína C-reativa e amilóide A foram avaliados como marcadores da resposta inflamatória sistêmica e não se mostraram estatisticamente diferentes antes e após a infecção dos canais radiculares. Um cão, o qual sofreu um trauma em uma das patas dois dias antes da coleta sanguínea, apresentou níveis de proteína C-reativa aumentados. Os três cães infectados com *P. gingivalis* A7436 também apresentaram elevados níveis de proteína C-reativa. O estudo mostrou que a periodontite apical crônica não está associada aos níveis elevados de proteína C-reativa e amilóide A.

Após revisarem a literatura, Mattila, Pussinen e Paju em 2005, relataram que a prevalência de doenças arteriais coronarianas apresenta-se maior em pessoas com periodontite e elevados níveis sanguíneos de proteína C-reativa. Este dado indica que a periodontite é um fator de risco para as cardiopatias, em indivíduos com resposta sistêmica à inflamação local e repostas imunológicas e que este risco pode

estar associado também a outras infecções de caráter crônico.

Embora os níveis elevados de proteína C-reativa têm sido relacionados com algum processo inflamatório, Kushner, Rzewnicki e Samols (2006), após realizarem uma ampla revisão literária sobre o assunto, relataram que a presença de células em estresse, mais que o próprio processo inflamatório, é geralmente um estímulo para a produção da proteína C-reativa. Assim sendo, mínimas alterações nos níveis de proteína C-reativa identificam indivíduos que sofrem de alguma agressão tecidual, resultante de uma variedade de causas, mesmo que, clinicamente, não seja observada nenhuma resposta inflamatória.

Salzberg et al. (2006) avaliaram os níveis séricos de proteína C-reativa pelo método de ELISA ultra-sensível em pacientes com periodontite agressiva. Através de exames sanguíneos, 93 pacientes com periodontite generalizada, 97 pacientes com periodontite localizada e 91 saudáveis (controles) foram comparados. Os parâmetros para a classificação da doença periodontal foram: índice de placa, índice gengival, índice de sangramento, profundidade de sondagem e perda óssea. Os resultados mostraram que os três grupos foram significativamente diferentes, sendo que os níveis de proteína C-reativa foram bem maiores nos pacientes com periodontite generalizada e localizada, quando comparados aos controles. Os níveis de proteína C-reativa também aumentaram significativamente entre os pacientes com periodontite generalizada quando comparados aos pacientes com periodontite localizada.

A gengivite, as cáries e as perdas dentárias estão intimamente relacionadas com a *angina pectoris* e com vários fatores de risco para as doenças arteriais coronarianas. Ylöstalo et al. (2006), enviaram um questionário à 8.690 pessoas com diagnóstico de *angina pectoris*. A gengivite, as cáries e as perdas dentárias foram detectadas através de relatos próprios dos pacientes em relação ao sangramento gengival, perda de seis ou mais dentes e a presença de cáries, clinicamente observadas.

Ren e Malmstrom (2007) determinaram os valores da proteína C-reativa sanguínea em 30 pacientes emergenciais apresentando abscesso dento alveolar agudo (ADA), abscesso periodontal agudo (APA) e osteíte alveolar (OA) no momento do atendimento emergencial e após uma semana do tratamento realizado. Foram avaliados também 10 pacientes saudáveis que constituíram o grupo controle. Os níveis da proteína C-reativa foram comparados entre os grupos e antes e após

os tratamentos realizados em cada grupo. Segundo os autores, houve uma tendência de se reduzir os níveis de proteína C-reativa após os tratamentos. Dos 30 pacientes avaliados, 22 (73,3%) apresentaram níveis altos de proteína C-reativa antes dos tratamentos e apenas 11 (36,7%) mantiveram níveis altos uma semana após os tratamentos. A maior redução dos níveis de proteína C-reativa foi observada no grupo dos pacientes com ADA, no qual somente um paciente apresentou níveis maiores que 5mg/L após o tratamento. Nos grupos dos pacientes com APA e AO, não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de proteína C-reativa antes e após os tratamentos realizados.

Uma revisão literária sistemática foi feita com o intuito de explorar as investigações sobre os valores da proteína C-reativa sanguínea nos portadores de doença periodontal inflamatória. A seleção dos artigos baseou-se em estudos longitudinais, estudos com casos controles, métodos altamente sensíveis para avaliação da proteína C-reativa, apresentação de médias e/ou medianas dos valores da proteína C-reativa e estudos com sujeitos sem desordens sistêmicas. A maioria dos trabalhos demonstrou que os valores da proteína C-reativa são maiores nos portadores da doença periodontal que nos controles, porém os efeitos da terapia periodontal em reduzir os valores da proteína C-reativa ainda são modestos. (PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008).

Ylöstalo et al. (2008) investigaram a associação entre perdas dentárias e gengivites com altos níveis de proteína C-reativa utilizando a mesma população em que essas condições bucais já haviam sido associadas com *angina pectoris*. Os autores não encontraram associação entre altos níveis de proteína C-reativa e os pacientes que relataram ter gengivites e muitas perdas dentárias.

Zhang et. Al. (2008) pesquisaram em coelhos se há possibilidade de uma infecção localizada (periodontite) se disseminar através da corrente sanguínea para tecidos distantes, contribuindo para o processo de uma doença sistêmica. Foram utilizados coelhos com lesão da artéria ilíaca interna, onde foram feitas inoculações intravenosas de *porphyromonas gingivalis* uma vez por semana. O resultado em 12 semanas foi de que a hiperplasia da artéria ilíaca interna foi acelerada nos animais que receberam *porphyromonas gingivalis*, também apresentaram um aumento significativo na infiltração de macrófagos, no nível de proteína C-reativa e interleucina, concluindo que a infecção a longo prazo, pode acelerar a hiperplasia da artéria ilíaca.

Pasqualini et al. (2012) em um estudo para mostrar possíveis relações entre uma infecção oral e doença cardíaca, por meio de comparação entre adultos de meia-idade com infarto agudo do miocárdio ou angina instável (n=51) dentro de 12 meses do evento, com adultos saudáveis (n=49). Os indivíduos foram pareados por idade, sexo e estado socioeconômico, foram avaliados indicadores de doença oral e o gene cd14. Concluiu-se que as doenças orais podem aumentar o risco de doença coronária se tornando um rico de fator não convencional.

4 DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre as possíveis relações entre a liberação de proteína C-reativa e sua influência na saúde geral do paciente. Dessa forma, foi realizado uma busca nas principais bases de dados na área da saúde, selecionando artigos que apresentassem a relação entre liberação de proteína C-reativa em procedimentos odontológicos e sua relação com a saúde geral do paciente.

Muitas doenças arteriais coronarianas estão associadas à doença periodontal inflamatória, aumentando os riscos de mortalidades. Osteoporoses, diabetes mellitus, infecções pulmonares e até dos partos prematuros (MATTILA, PUSSINEN e PAJU, 2005; EBERSOLE e CAPPELLI, 2005; RENVERT, 2003; JANKET et al., 2003; KINANE e LOWE, 2000; MURRAY e SAUNDERS, 2000; LOESCHE, 2000; HARASZTHY et al., 2000; WU et al., 2000; ROSS, 1999; LOWE et al., 1998; MATTILA et al., 1995; MATTILA et al., 1989), mas muitos fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes, fumo, colesterol, idade e status sócio-econômico podem estar menos associados aos eventos agudos coronarianos que as doenças dentárias infecciosas (MEURMAN, SANZ e JANKET, 2004; MEURMAN, 1997).

Níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos têm sido observados em pacientes com doenças dentárias crônicas, como a doença periodontal inflamatória (SALZBERG et al., 2006; EBERSOLE e CAPPELLI, 2005; JOSHIPURA et al., 2004; GLURICH et al., 2002; NOAK et al., 2001; WU et al., 2000; EBERSOLE et al., 1997; DRURY et al., 1996). Altos níveis sanguíneos das proteínas de fase aguda a indivíduos com lesões periapicais crônicas e abscessos dento-alveolares agudos (REN e MALMSTROM, 2007; MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967). Tanto a doença periodontal inflamatória crônica como as doenças inflamatórias do periápice, são doenças bacterianas que ativam a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e a IL-6 (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al., 1994). Ainda, há relatos de que o tratamento das doenças periapicais pela exodontia (REN e MALMSTROM, 2007; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967), apicectomia (MARTON e KISS, 1992) ou terapia endodôntica convencional (KETTERING e

TORABINEJAD, 1984) reduzem os níveis sanguíneos dos marcadores inflamatórios. As lesões periapicais crônicas podem ser tratadas eficazmente pela terapia endodôntica convencional e provavelmente o tratamento poderá reduzir ou eliminar a inflamação secundária associada aos riscos aumentados de desenvolver-se uma doença cardiovascular.

A proteína C-reativa tem sido considerada por muitos pesquisadores como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. A comunidade científica, na busca por marcadores desses processos, que possam servir como preditores do risco de doença aterosclerótica e cardiovascular, a proteína C-reativa teve um papel importante. Representa um indicador extremamente sensível da inflamação, sendo sua presença um sinal muito significativo de processos patológicos. Estudos prospectivos demonstraram que a proteína C-reativa é um fator de risco independente para infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em pessoas aparentemente saudáveis. Ainda, numerosos estudos demonstram uma relação entre as doenças inflamatórias, a resposta de fase aguda e a aterosclerose (RIDKER et al., 2001; HARASZTHY et al., 2000; KINANE e LOWE, 2000; KOENIG et al., 1999; ROSS, 1999; LOWE et al., 1998).

Pela facilidade de determinação da concentração sérica clínico-epidemiológica, a proteína C-reativa é um marcador inflamatório de especial interesse (KOENIG et al., 1999; LAGRANDE et al., 1997). Suas concentrações têm sido muito utilizadas para detectar doenças ocultas no organismo, bem como para monitorar a resposta ao tratamento de certos processos inflamatórios e infecciosos (PEPYS e HIRSCHFELD, 2003; PEPYS e BALTZ, 1983).

Muitos autores têm demonstrado níveis significativamente elevados de proteína C-reativa em pacientes com periodontite (SALZBERG et al., 2006; JOSHIPURA et al., 2004; GLURICH et al., 2002; NOACK et al., 2001; WU et al., 2000; EBERSOLE et al., 1997). A proteína C-reativa não é um marcador específico da resposta de fase aguda. Muitos estímulos potenciais, incluindo infecções, condições inflamatórias e traumatismos, também podem ser responsabilizados pelo aumento dos níveis da proteína (SLAVKIN e BAUM, 2000). A doença periodontal inflamatória crônica como as doenças inflamatórias do periápice, são doenças bacterianas que ativam a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al.,

1994). Assim, pode parecer correto associar as lesões periapicais crônicas aos mesmos fatores relacionados à doença periodontal.

Foram encontrados somente dois trabalhos na literatura correlacionando as lesões periapicais crônicas à proteína C-reativa. Boucher, Hanrahan e Kihara (1967) encontraram a proteína em quatro dos 13 pacientes (31%) portadores de lesões periapicais crônicas, porém o estudo data de 1967 e as técnicas utilizadas para a detecção da proteína C-reativa eram semi-quantitativas, não podendo ser aplicadas e comparadas aos resultados de proteína C-reativa ultra-sensíveis. Buttke et al. (2005) mostraram que a periodontite apical crônica não está associada aos níveis elevados de proteína C-reativa, porém utilizaram um modelo animal (cães) para o estudo. Além disso, a proteína C-reativa foi eleita também, pois sabemos que a concentração sérica das proteínas inflamatórias aumenta rapidamente durante a infecção, podendo chegar de 2 a 100 vezes maior que o normal e permanecer elevada durante todo o processo infeccioso. Além de elevar-se rapidamente após o estímulo inflamatório (4 a 6 horas), na ausência de estímulo crônico normaliza-se em 3 a 4 dias (EBERSOLE e CAPPELLI, 2005).

Em trabalho realizado em humanos, Esberard (2009) avaliou se as lesões periapicais crônicas podem ativar a resposta inflamatória, gerando repercussões sistêmicas e determinar se o método da proteína C-reativa altamente sensível (PCR-as) por imunoturbidimetria pode ser utilizado para o diagnóstico e monitoramento do tratamento endodôntico destas lesões. Assim, compararam-se os níveis plasmáticos da proteína C-reativa entre 13 indivíduos portadores e 13 indivíduos não portadores de lesão periapical crônica. Foram comparados também os níveis da proteína C-reativa dos indivíduos portadores de lesão periapical crônica antes e após o tratamento do dente em questão. Não foi possível observar diferenças estatisticamente significantes entre os valores da proteína C-reativa dos pacientes portadores de lesão periapical crônica antes e após os tratamentos, nem mesmo quando se comparou os pacientes com lesão periapical crônica com os pacientes controles. No presente estudo, pode-se concluir, com base na metodologia adotada, que as lesões periapicais crônicas não são capazes de induzir uma resposta inflamatória de repercussão sistêmica. E que o método da proteína C-reativa altamente sensível (PCR-as) por imunoturbidimetria não pode ser utilizado para o diagnóstico das lesões periapicais crônicas e nem mesmo para o monitoramento do tratamento endodôntico destas lesões.

Alguns estudos em humanos encontraram valores elevados de proteína C-reativa e outros marcadores inflamatórios em pacientes com lesões periapicais crônicas e abscessos dento alveolares agudos (REN e MALMSTROM, 2007; MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; TORABINEJAD et al., 1983; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967). Entretanto, em alguns desses estudos, as lesões periapicais foram classificadas em crônicas ou agudas, dependendo dos sintomas apresentados pelos pacientes tais como: febre, dor ou tumefação (REN e MALMSTROM, 2007; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; TORABINEJAD et al., 1983; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967). Os valores dos marcadores inflamatórios parecem estar mais elevados nos pacientes com abscessos periapicais agudos com sintomatologia que nos pacientes com lesões periapicais crônicas sem sintomatologia (REN e MALMSTROM, 2007; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; TORABINEJAD et al., 1983; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967).

Buttke et al. (2005) utilizaram cães para determinar se as lesões periapicais crônicas desenvolveriam uma resposta inflamatória de caráter sistêmico. Somente um dos 10 cães com lesão periapical crônica apresentou níveis de proteína C-reativa aumentados e isso ocorreu provavelmente pelo trauma sofrido em uma das patas dois dias antes da coleta sanguínea.

Ren e Malmstrom (2007) determinaram os valores da proteína C-reativa sanguínea em 30 pacientes emergenciais apresentando abscesso dento alveolar agudo, abscesso periodontal agudo e osteíte alveolar no momento do atendimento emergencial e após uma semana do tratamento emergencial realizado. Os tratamentos visaram remover a dor e controlar a infecção. Muitos pacientes apresentavam dores e tumefações extraorais, indicando processos inflamatórios agudos. Os autores encontraram valores elevados da proteína C-reativa principalmente nos pacientes com abscessos dento alveolares agudos. A proteína C-reativa foi avaliada novamente uma semana após o atendimento emergencial, quando os pacientes não apresentavam mais sintomatologia e houve uma redução dos seus valores.

Assim, há fortes evidências de que tanto em humanos quanto em cães, a periodontite apical crônica não gera uma resposta inflamatória de fase aguda.

Com base nos artigos estudados, julga-se que é de suma importância a necessidade de um bom entendimento sobre o presente tema, comprovando a real

importância da proteína c-reativa e suas relações com a saúde em geral do paciente. Transportando o tema para a clínica odontológica, após a graduação, como um método complementar ao tratamento de inflamações e infecções da cavidade oral, e um método preventivo ao desenvolvimento de doenças sistêmicas. A meu ver, em um futuro breve, os níveis de proteínas C-reativa ajudará a nós, profissionais da saúde, identificar no organismo de nossos pacientes distúrbios ocultos, e um exame antes e após o tratamento nos mostrara a resposta ao tratamento.

5 CONCLUSÃO

Baseado na revisão de literatura apresentada, não podemos afirmar que lesões periapicais crônicas aumentam os níveis de proteína C-reativa.

REFERÊNCIAS

- BARKHORDAR, R.A.; HAYASHI, C.; HUSSAIN M.Z. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. **Endodontics & dental traumatology**, Copenhagen, v. 15, n. 1, p. 26-27, Feb.1999.
- BERGER, D. et al. Time-scale of interleukin-6, myeloid related proteins (MRP), C reactive protein (CRP), and endotoxin plasma levels during the postoperative acute phase reaction. **Shock**, Philadelphia, v. 7, n. 6, p. 422-426, June 1997.
- BERGER, D. et al. Time-scale of interleukin-6, myeloid related proteins (MRP), C reactive protein (CRP), and endotoxin plasma levels during the postoperative acute phase reaction. **Shock**, Philadelphia, v.7, n.6, p. 422-426, June 1997.
- BOUCHER, N.H. Jr.; HANRAHAN, J.J.; KIHARA, F.Y. Occurrence of C-reactive protein in oral disease. **Journal of dental research**, Chicago, v.46, n. 3, p. 624, May/June 1967.
- BUTTKE, T.M. et al. C-reactive protein and serum amyloid A in a canine model of chronic apical periodontitis. **Journal of endodontics**, Chicago, v.31, n. 10, p. 728-32, Oct. 2005.
- CAPLAN, J.D. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. **Endodontic Topics**, Vancouver v. 8, p. 15–35, 2004.
- DEBELIAN, G.J.; OLSEN, I.; TRONSTAD, L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. **Endodontics & dental traumatology**, Copenhagen, v.10, n. 2, p. 57-65, Apr. 1994.
- DRURY, T.F. et al. An overview of the oral health component of the 1988-1991 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III-Phase 1). **Journal of dental research**, Chicago, v. 75, Spec No: p. 620-30, Feb. 1996.
- EBERSOLE, J.L. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. **Clinical and experimental immunology**, Oxford, v.107, n. 2, p. 347-52, Feb. 1997.
- EBERSOLE, J. L.; CAPPELLI, D. Reagentes de fase aguda nas doenças infecciosas e inflamatórias. In: _____. **Periodontologia 2000**. São Paulo, SP: Ed Santos, 2005.
- EULER, G. J. et al. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 24, n. 7, p. 480–4, Jul. 1998.
- GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 340, n. 6, p. 448-54, Feb. 1999.

GLURICH, I. et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, Washington, v. 9, n. 2, p. 425-32, Mar. 2002.

HARASZTHY, V.I. et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 71, n. 10, p. 1554-1560, Oct. 2000.

HATANAKA, K. et al. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. **Pathology international**, Carlton South, v. 45, n. 9, p. 635-41, Sept. 1995.

JANKET, S.J. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, St. Louis, v. 95, n. 5, p. 559-69, May. 2003.

JOSHIPURA, K.J. et al. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. **Journal of dental research**, Chicago, v. 83, n. 2, p. 151-5, Feb. 2004.

KALMOVARIN, N. et al. Extrahepatic expression of plasma protein genes during inflammation. **Inflammation**, San Antonio, v. 15, n. 5, p. 369-79, Oct. 1991.

KETTERING, J.D.; TORABINEJAD, M. Concentrations of immune complexes, IgG, IgM, IgE, and C3 in patients with acute apical abscesses. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 10, n. 9, p. 417-21, Sept. 1984.

KINANE, D.F, LOWE, G.D.O. Como a doença periodontal pode contribuir para a cardiovascular. In: Kinane DF, Lowe GDO. **Periodontologia 2000**, São Paulo:Ed Santos; 2005.

KOENIG, W. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middleaged men- results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. **Circulation**, Amsterdam, v. 99, n. 2, p. 237-42, Jan. 1999.

KUO, M.L.; LAMSTER, I.B.; HASSELGREN, G. Host mediators in endodontic exudates. I. Indicators of inflammation and humoral immunity. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 24, n. 9, p. 598-603, Sept. 1998.

KUSHNER, I.; RZEWNICKI, D.; SAMOLS, D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? **American medical journal**, New York, v. 119, n. 2, p. 166.e17-28, Feb. 2006.

LAGRAND, W.K. et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. **Circulation**, Amsterdam, v. 95, n. 1, p. 97-103, Jan. 1997.

LAGRAND, W. K. et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor- more than an epiphenomenon? **Circulation**, Amsterdam, v. 100, n. 1, p. 96-102, July 1999.

LOESCHE, W.J. Periodontal disease: link to cardiovascular disease. **Compendium of continuing education in dentistry**, Jamesburg, v. 21, n. 6, p. 463-6, 468-470 passim, 2000.

LOWE, G.D. et al. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. **Thrombosis and haemostasis**, Stuttgart, v. 79, n. 1, p. 129-33, Jan. 1998.

MARTON, I.J.; KISS, C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. **International endodontic journal**, Oxford, v. 25, n. 5, p. 229-33, Sept. 1992.

MARTON, J.I. How does the periapical inflammatory process compromise general health? **Endodontic Topics**, Malden, v. 8, n.1, p. 3–14, July 2004.

MARTON, J.I.; BERGENHOLTZ, G. The periapical inflammatory process – systemic and local manifestations: introduction. **Endodontic Topics**, Malden, v. 8, p. 1–2, 2004.

MATTILA, K.J. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. **British Medical Association**, London, v. 298, n. 6678, p. 779-81, Mar. 1989.

MATTILA, K.J.; PUSSINEN, P.J.; PAJU, S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 76, n. 11, p. 2085-8 Nov. 2005.

MATTILA, K.J. et al. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary arter disease. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 20, n. 3, p. 588-592, Mar. 1995.

MEURMAN, J.H.; SANZ, M.; JANKET, S.J. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. **Critical reviews in oral biology and medicine**, Boca Raton, v. 15, n. 6, p. 403-13, Nov. 2004.

MEURMAN, J.H. Dental infections and general health. **Quintessence international**, Berlin, v. 28, n. 12, p. 807-11, Dec. 1997.

MILLER, G.A.; DEMAYO, T.; HUTTER, J.W. Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 22, n. 7, p. 346-51, July 1996.

MURRAY, C.A.; SAUNDERS, W. P. Root canal treatment and general health: a review of the literature. **International endodontic journal**, Oxford, v. 33, n. 1, p. 1-18, Jan. 2000.

NOACK, B. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 72, n. 9, p. 1221-7, Sept. 2001.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J.D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 35, n. 4, p. 277-90, Apr. 2008.

PASQUALINI, D. et. al. Association among Oral Health, Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-aged Adults. **Journal of endodontics**, Chicado, v. 38, n. 12, p. 1570-7, Dec. 2012.

PEPYS, M.B.; BALTZ, M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. **Advances in immunology**, New York, v. 34, p. 141-212, 1983.

PEPYS, M.B.; HIRSCHFIELD, G.M. C-reactive protein: a critical update. **The Journal of clinical investigation**, Nwm Haven, v. 111, n. 12, p. 1805-12, June 2003.

PROCTOR, M. E. et al. Determination and relationship of C-reactive protein in human dental pulps and in serum. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 17, n. 6, p. 265-70, June 1991.

RENVERT, S. Destructive periodontal disease in relation to diabetes mellitus, cardiovascular diseases, osteoporosis and respiratory diseases. **Oral health & preventive dentistry**, New Malden, 1 Suppl 1:341-57; Discussion 358-9, 2003.

REN, Y.F.; MALMSTROM, H.S. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 104, n. 1, p. 49-55, July 2007.

RIDKER, P.M. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation**, Amesterdan, v. 97, n. 5, p. 425-8, Feb. 1998.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 340, n. 2, p. 115-26, Jan. 1999.

RUTGER PERSSON, G. et al. Chronic periodontitis, a significant relationship whit acute myocardial infarction. **European heart journal**, London, v. 24, n. 23, p. 2108-15, Dec. 2003.

SALZBERG, T. N. et al. Creactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 77, n. 6, p. 933-9, June 2006.

SLADE, G.D. et al. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **Journal of dental research**, Chicago, v. 79, n. 1, p. 49-57, Jan. 2000.

SLAVKIN, H.C.; BAUM, B.J. Relationship of dental and oral pathology to systemic illness. **JAMA**, Bethesda, v. 284, n. 10, p. 1215-7, Sept. 2000.

STEEL, D.M.; WHITEHEAD, A.S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. **Immunology today**, Amsterdam, v. 15, n. 2, p. 81-8, Feb. 1994.

TORABINEJAD, M. et al. Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C3 complement component in patients with large periapical lesions. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**. St. Louis, v. 55, n. 2, p. 186-90, Feb. 1983.

VADAS, P. et al. Coordinate expression of group II phospholipase A2 and the acute-phase proteins haptoglobin (HP) and α 1-anti-chymotrypsin (ACH) by HepG2 cells. **Clinical and experimental immunology**, Oxford, v. 108, n. 1, p. 175-180, Apr. 1997.

WU, T. et al. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. **American journal of epidemiology**, Baltimore, v. 151, n. 3, p. 273-82, Feb. 2000.

YLÖSTALO, P.V. et al. Gingivitis, dental caries and tooth loss: risk factors for cardiovascular diseases or indicators of elevated health risks. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 33, n. 2, p. 92-101, Feb. 2006.

ZHANG, L.J. et al. Porphyromonas gingivalis Infection Accelerates Intimal Thickening in Iliac Arteries in a Balloon-Injured Rabbit Model. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 79, n. 7, p. 1192-9, July 2008.