

Associação entre doença Periodontal e Aterosclerose Coronariana – Revisão de Literatura

Association Between Periodontal Disease and Coronary Atherosclerosis - Literature Review

Gisely Naura Venâncio¹, Miriam Raquel Ardigó Westphal²

RESUMO: Algumas pesquisas vêm relatando nos últimos anos a associação entre a doença periodontal e a aterosclerose coronariana. O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos etiológicos, patogênicos e dos fatores de risco de ambas as doenças, através de uma revisão de literatura. Pode-se concluir assim que, os possíveis mecanismos desta ligação são os microrganismos periodontopatogênicos, os mediadores inflamatórios, os fatores genéticos e estilo de vida do indivíduo e os eventos patogênicos similares entre as duas doenças. No entanto, mais estudos devem ser realizados para o estabelecimento desta relação.

Descritores: Aterosclerose, coronariana, doença, periodontal.

ABSTRACT: Several researches have in the last years reported an association between periodontal disease and coronary atherosclerosis. The objective of this study was to analyze the etiological, pathogenic aspects and of the risk factors of both diseases, through a literature review. It can be concluded that the possible mechanisms of this connection are the periodontal microorganisms pathogenic, the inflammatory mediators, the genetic factors and the individual's lifestyle and the events similar pathogenic among the two diseases. However, more studies should be accomplished for the establishment of this relationship.

Descriptors: Atherosclerosis, coronary, disease, periodontal.

INTRODUÇÃO

A Doença Periodontal (DP) é uma infecção crônica ocasionada por microrganismos patogênicos, particularmente por bactérias anaeróbias gram-negativas, cujos produtos penetram no tecido conjuntivo, desencadeando um processo inflamatório que pode levar à perda do elemento dentário¹.

Nos últimos anos muitos estudos têm associado a DP com diversas alterações sistêmicas, podendo, inclusive, funcionar como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs), como a aterosclerose coronariana^{2,3,4,5,6,7}.

Dados do DataSUS mostram que, no ano de 2001, a doença cardiovascular (DCV) foi responsável por cerca de 1,2 milhões de internações hospitalares, com 257.179 óbitos⁸. Análises fornecidas pelo Ministério da Saúde evidenciam que a taxa de mortalidade decorrente das DCVs supera a ocasionada por causas externas, doenças malignas e respiratórias⁹. Sendo

assim, é de grande importância a integração entre as áreas da saúde para a descoberta de fatores que possam favorecer o controle dessa situação⁹.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de caráter progressivo e multifatorial que afeta músculos e artérias, sendo uma das principais causas de DCV¹⁰. Em estágios avançados, pode ocasionar a aterosclerose coronariana (AC) e culminar em infarto agudo do miocárdio¹¹.

Os fatores de risco para as DCVs incluem o fumo, o diabetes, a hipertensão, os níveis de colesterol, a obesidade, o gênero masculino, a idade e a história familiar positiva, entre outros. Porém, em alguns pacientes com problemas cardíacos não há a presença de nenhum desses fatores de risco conhecidos¹². Sendo assim, evidências recentes sugerem que a inflamação e infecções dentárias e, em particular a DP, estão envolvidas na patogênese da aterosclerose e, consequentemente, de alterações das artérias coronarianas¹³.

1. Cirurgiã-Dentista, graduada pela UFAM/ Pós-graduanda em Saúde da Família

2. Professora Chefe da Disciplina de Periodontia da UFAM/Mestranda em Periodontia/Especialista em Periodontia e Endodontia/Representante Estadual da Sociedade Brasileira de Periodontia - SOBRAPE

Periodontite e aterosclerose apresentam em comum, muitos mecanismos patogênicos potenciais. Ambas as doenças possuem causas complexas, predisposições genéticas e de gênero e comungam potencialmente muitos fatores de risco, sendo o mais significativo o tabagismo¹⁰.

Tendo em vista a importância já referida da AC em nosso meio e uma possível associação desta com a DP, este trabalho tem como objetivo analisar os aspectos etiológicos, patogênicos e dos fatores de risco de ambas as doenças, através de uma revisão de literatura, para a compreensão dos possíveis mecanismos desta associação.

REVISÃO DE LITERATURA

Doença Periodontal

A DP atinge milhares de pessoas em todo o mundo, sendo apontada pela estatística como a causa principal de perdas dentárias em adultos, identificando-se como um "problema de saúde pública"^{11,12}.

A periodontite é uma enfermidade de natureza infecciosa, associada primariamente à colonização das superfícies dos dentes por bactérias anaeróbias gram-negativas, que suscitam uma resposta inflamatória, podendo acarretar a destruição dos tecidos periodontais¹³. As características clínicas são: inflamação gengival, sangramento à sondagem, perda de inserção conjuntiva e do osso alveolar¹⁴.

Quanto à microbiota predominante no biofilme periodontopatogênico, muitos trabalhos recentes têm se concentrado em quatro espécies bacterianas: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Actinobacillus actinomycetecomitans*¹⁵. Esses microrganismos possuem fisiologia e metabolismo complexos, permitindo a sobrevivência da comunidade microbiana inteira, pois são resistentes à fagocitose e à morte pelo sistema imunológico do hospedeiro, assim como ao efeito das drogas antimicrobianas, sendo capazes de sustentar um crescimento contínuo¹⁶.

A patogenia da DP é complexa. Numa visão simplista, quando as bactérias e seus produtos, especialmente os lipopolissacarídeos (LPS), atravessam o epitélio junctional e da bolsa, tendo acesso ao tecido conjuntivo e aos vasos sanguíneos, eles interagem com os monócitos e macrófagos, fazendo-os sintetizar grandes quanti-

dades de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α , PGE-2 - Prostaglandina E₂) e metaloproteínases da matriz (MMPs), ocasionando a ulceração do epitélio da bolsa, a destruição do tecido conjuntivo e a reabsorção do osso alveolar, resultando nos sinais clínicos da doença¹⁷.

O biofilme bacteriano (BB) é um fator crucial na inflamação dos tecidos periodontais, mas a progressão da gengivite para a periodontite é fortemente influenciada pelos fatores de risco do hospedeiro¹⁸, dentre os quais estão: agentes periodontopatogênicos, gênero, raça, idade, diabetes, tabagismo¹⁹, estresse, osteoporose, fatores genéticos, carências vitamínicas, higiene oral deficiente²⁰, infecção com HIV, alguns medicamentos, entre outros fatores²⁰⁻²².

Em vista da grande associação do BB com as infecções periodontais, da natureza crônica dessas doenças e da resposta local e sistêmica do hospedeiro ao ataque microbiano, há evidências de que essas infecções possam influenciar a saúde geral e aumentar significativamente o risco para certas doenças sistêmicas, como as alterações cardiovasculares¹⁷.

Aterosclerose Coronariana

Desde que o ateroma foi descrito pela primeira vez, há 150 anos, várias descrições têm sido feitas para tentar explicar os mecanismos de sua formação²³, mas duas hipóteses são mais aceitas: a hipótese da resposta à lesão²⁴ e a teoria oxidativa²⁵.

A hipótese da resposta à lesão baseia-se no fato de que alguma forma de injúria ocorre no endotélio arterial, provocando alterações estruturais e/ou funcionais, nas células endoteliais²⁶. Esta lesão altera as características funcionais do endotélio e acarreta uma maior permeabilidade aos elementos constitutivos do plasma²⁶.

Após agregarem-se à camada celular endotelial, os monócitos penetram o endotélio e migram sob a camada íntima. Os monócitos ingerem LDL (Lipoproteínas de Baixa Densidade - *Low Density Lipoproteins*) circulantes em seu estado oxidado e tornam-se ingurgitados, originando as células espumosas da túnica íntima, isto é, macrófagos/monócitos que englobam lipídios no citoplasma, características da placa de ateroma²⁷.

A teoria oxidativa implica os lipídios no desencadearmento e na progressão da

Quadro 1 – Resumo de alguns estudos sobre a associação entre doenças cardiovasculares e doenças periodontais

Autores	Ano	Tipo de estudo	População Estudada	Metodologia/Associação	Achados
Genco et al ³	1998	Longitudinal	1.440 nativos americanos	Medições da "DP de base e dados subsequentes de "DCV	Risco aumentado em 168% de DCV em pacientes com DP
Wu et al ⁴	2000	Prospectivo/ Questionário	10.146 para análise do colesterol e da CRP 4.461 para análise do fibrinogênio	Fatores de risco para "DAC, como: colesterol total, "HDL, "CRP e fibrinogênio; Os indicadores da saúde periodontal foram o "IG, "IC, "PBS e a perda de inserção.	Significativa associação entre indicadores de saúde periodontal analisados com o aumento do risco para DCV
Beck et al ⁵	2001	Transversal	6.017 com idade entre 52 e 75 anos	Medidas de espessamento da túnica íntima-média da artéria carótida e sítios periodontais com perda de inserção maior que 3mm.	A periodontite está fortemente associada com a formação de ateromas em humanos
Dias et al ⁶	2002	Seccional	61 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 31 e 82 anos	Investigação da presença de bactérias na placa aterosclerótica; Diagnóstico de DAC obstrutiva significativa; Pacientes não submetidos a tratamento periodontal ou terapia antibiótica nos 3 meses antes do estudo.	Grande semelhança entre as bactérias periodontais e as da placa aterosclerótica, sugerindo-se uma relação causal entre DP e DCVs
Briggs et al ⁷	2006	Caso/Caso-controle	Homens acima de 40 anos - 92 casos e 79 controles	Casos - Homens acima de 40 anos com DCV diagnosticada angiograficamente. Casos-controle - Homens de meia idade sem DCV e DP. Exames clínicos para diagnóstico de DP /questionários sócio-demográficos	Associação entre DAC e DP em homens de meia-idade, independente de outros fatores de risco para DCV investigados.

³ DP - Doença Periodontal / "DCV - Doença Cardiovascular / "DAC - Doença Aterosclerótica Coronária / "HDL - Lipoproteínas de Alta Densidade (High Density Lipoproteins) / "CRP - Proteína C-Reativa / "IG - Índice de Sangramento / "IC - Índice de Cálcio / "PBS - Profundidade de Bolsa à Sondagem.

aterosclerose. Em muitos indivíduos, tanto o início quanto a progressão da lesão aterosclerótica estão associados com aumentos acentuados de LDL²⁷.

Entre as alterações causadas pela presença de LDL-oxidado está o aumento dos monócitos para a formação das células espumosas e a produção de interleucina-1 (IL-1), que estimula a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também a matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura²⁷.

A possibilidade da contribuição direta dos microrganismos periodontopatogênicos no processo de aterogênese e no aumento da instabilidade e ruptura da placa aterosclerótica é cada vez mais aceita devido às várias pesquisas realizadas nos últimos anos que oferecem evidências científicas através do suporte celular e molecular para tal associação^{28,29,30}.

DISCUSSÃO

O interesse pelos efeitos sistêmicos de infecções orais, existe de longa data e estudos recentes sugerem que há uma forte relação entre a DP

inflamatória crônica e doenças sistêmicas, tais como DCVs (Tabela 1). Atualmente é aceito que a inflamação tem um papel importante na AC e os fatores envolvidos neste mecanismo estão sob investigação minuciosa¹³.

Existe uma forte ligação entre a periodontite e alterações cardiovasculares, estando a DP envolvida na patogênese da AC^{14,15}, pois a presença de fatores de risco clássicos como: diabetes, hipertensão, idade, obesidade, estresse e fumo, associadas à DP, pode contribuir para o aumento do risco de ocorrência de infarto agudo do miocárdio¹⁶.

A relação entre a DP e a AC deve-se à natureza inflamatória e ao grande número de bactérias Gram-negativas associadas às periodontites crônicas e de suas toxinas que aumentam os níveis de fibrinogênio no plasma sanguíneo e a contagem de células brancas, ambos reconhecidos como indicadores de risco de eventos cardiovasculares, estando os LPS e as respostas mediadas por monócitos também envolvidos nesta conexão entre DP e AC^{16,17}.

A DP pode estar ligada à AC através da bacteremia e de mediadores inflamatórios e, possivelmente, de fatores imunológicos, que ocasionam a produção de TNF- α , IL-1 e IL-6, estimulando o fígado a produzir a CRP e outras proteínas de fase aguda, fatores estes importantes na patogênese cardiovascular por acentuar o processo aterosclerótico^{18,19,20,21,22}.

A associação entre a AC e a DP baseia-se no fato de que bactérias como *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* têm a capacidade de induzir a agregação plaquetária, desempenhando um papel trombogênico que pode causar a oclusão das artérias coronárias^{23,24,25,26,27}, podendo essas bactérias orais funcionarem como fatores de risco concomitantes para alterações coronárias agudas^{28,29}.

A ligação entre periodontite e aterosclerose está relacionada com fatores genéticos, como a presença do fenótipo monocítico hiperinflamatório^{30,31}, responsável por uma resposta inflamatória anormalmente exuberante, que está envolvida na patogênese da DP e na formação de ateromas³².

A associação entre DP e DCV pode ser influenciada pelo comportamento do indivíduo, ou seja, pelo seu estilo de vida e aspectos comportamentais^{33,34}. Estes pesquisadores afirmam que o cuidado com a saúde oral pode diminuir os riscos

de problemas sistêmicos, como as doenças coronarianas, através da prática de condutas de higiene e alimentação saudáveis, com um estilo de vida sem vícios, como o fumo, propiciando assim um bem estar geral do indivíduo.

CONCLUSÕES

De acordo com as evidências científicas encontradas nas bibliografias pesquisadas, pode-se concluir que:

1. A relação entre a DP e a AC, deve-se à natureza imunoinflamatória e ao grande número de bactérias gram-negativas associadas às periodontites.
2. A DP parece exercer um papel importante como fator de risco para a AC juntamente com os fatores genéticos e o estilo de vida do indivíduo, pois ambas as doenças apresentam em comum muitos mecanismos patogênicos potenciais.
3. Os mecanismos biológicos da associação entre as duas doenças ainda não estão esclarecidos, fazendo-se necessária a realização de mais estudos para o estabelecimento desta correlação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NÓBREGA, Fernando José de O. et al. Doença periodontal como fator de risco para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, v. 3, n. 1, p. 41-47, mar. 2004.
2. DESVARIEUX, Moise. et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Stroke*, v. 34, n. 9, p. 2120-2125, set. 2003.
3. MEALEY, Brian L.; KLOKKEVOLD, Perry R. In: CARRANZA, Fermin A. *Medicina Periodontal*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
4. MACHADO, Ana Cristina Posch. et al. Doença periodontal e doença cardíaca: uma revisão dos mecanismos. *Revista Biociência*, Taubaté, v. 10, n. 3, p.153-159, jul./set. 2004.
5. DAVE, Sheilesh; BATISTA JR., Eraldo L.; DYKE, Thomas E. Van. Cardiovascular disease and Periodontal diseases: Commonality and Causation. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, v.25, n.7, p. 26-37, julho.2004.

6. HOLMLUND, Anders. *et al.* Severity of Periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction an hypertension in study based on 4,254 subjects. *J. Periodontol.* 2006; 77:1173-1178.
7. LIM S., Jongsung. *et al.* Enfermedad periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev. Méd. Chile.* 2005; 133:183-189.
8. BRUNETTI, Maria Christina. *et al.* **Periodontia Médica: Uma abordagem integrada.** São Paulo: Senac São Paulo, 2004.
9. ACHUTTI, Aloyzio Cechella. *et al.* Epidemiologia das Ateroscleroses Coronária (DAC) e Cerebrovascular (AVC). **Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** Módulo 2, Fascículo 3, Ano 2, 2003.
10. KINANE, Denis F.; LOWE, Gordon, D.O. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontology* 2000, v. 23, p. 121-126, 2000.
11. GUYTON, Arthur C. **Fisiologia Humana.** 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
12. ZAPPI, Dimitri Mikaelis. *et al.* Fatores emergentes de risco para a doença coronária. *Revista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia*, Ano 2, n. 7, p. 30-37, 2000.
13. RIGUEIRA, Itamar. **Fundamentos de Periodontia: Morfologia, Prevenção e Terapêutica Aplicada.** 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1996.
14. GENCO, Robert. *et al.* Periodontal disease and cardiovascular disease: Epidemiology and possible mechanisms. *Journal of American Dental Association*, v. 133, p. 14S-21S, jun. 2002.
15. SILVA, Sandra Regina da. **Medicina Periodontal: A arte da integração.** *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas*, v. 58, n. 1, p. 7-17, 2004.
16. KINANE, Denis F.; LINDHE, Jan. In: LINDHE, Jan. **Periodontite Crônica.** 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
17. SOCRANSKY, Sigmund S.; HAFFAJEE, Anne D. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000, v.38, p. 135-187, 2005.
18. GROSSI, Sara G. Ataque da Placa Dental: Conexão entre Doença Periodontal, Doença Cardíaca e Diabetes Mellito. **Compendium de Educação Continuada em Odontologia - Mulheres e Odontologia**, v. 22, n.1, p. 15-23, 2001.
19. LINDHE, J. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**, 3ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
20. GENCO, Robert. *et al.* Revisão geral dos fatores de risco para a Doença Periodontal e implicações para o Diabetes e a Doença Cardiovascular. **Compendium of Continuing Education in Dentistry - Aspectos Periodontais da Saúde Sistêmica**, v. 19, n. 1, p. 40-45, 1998.
21. CUNHA, Jair Jorge da. *et al.* **Compêndio de Periodontia.** 1.ed. São Paulo: Medsi, 2000.
22. ROSE, Louis F. *et al.* **Medicina Periodontal.** 1.ed. São Paulo: Santos, 2002.
23. BEVILACQUA, Fernando. *et al.* **Fisiopatologia Clínica.** 3.ed. Rio de Janeiro - São Paulo: Atheneu, 1985.
24. ROSS, Russel. In: CECIL. *et al.* **Aterosclerose.** 19.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
25. LAURINDO, Francisco Rafael Martins. In: SILVA, Maurício Rocha e. **Fisiopatologia da Aterosclerose.** V.1. São Paulo: Atheneu, 2000.
26. CECIL, Russell L. *et al.* **Tratado de Medicina Interna.** 19.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
27. CASELA FILHO, Antônio. *et al.* Inflamação e Aterosclerose: Integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, v. 11, n. 3, p. 14-9, 2003.
28. BUHLIN, Kåre. *et al.* Oral health in women with coronary heart disease. *J.Periodontol.*; 76: 544-550, 2005.
29. STOLLBERGER, Claudia; FINSTERER, Josef. Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular arteriosclerosis. *Mini reviews. Clin. Diagn. Lab. Immunol.* Mar. 2002, p.207-215.
30. WU, Tiejian. *et al.* Examination of the relations 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*, v. 151, n. 3, p. 273-282, 2000.
31. BECK, James D. *et al.* Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler. Thromb. Vascular Biology*, v. 21, p. 1816-1822, nov. 2001.
32. DIAS, Lenize Z. S. **Doença Periodontal como fator de risco para a Doença Cardiovascular.** Vitória: UFRJ, 2002. Tese (Doutorado em Odontologia), Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.

33. BRIGGS, James E. *et al.* Angiographically confirmed coronary Herat disease and periodontal disease in middle-aged males. *J. Periodontol.* 77:95-102, 2006.
34. KHAN, Sérgio. *et al.* Doença periodontal associada à doença cardiovascular. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 57, n.2, Mar./Abr., 2000.
35. WILLIAMS, Ray C.; PAQUETTE, David. In: LINDHE, Jan. *Periodontite como fator de risco para Doença Sistêmica*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
36. SHIBLI, Jamil Awad. *et al.* Doença periodontal como fator de risco para doenças cardiovasculares. *Revista Paulista de Odontologia*, Ano XXII, n. 06, p.9-14, novembro/dezembro, 2000.
37. SEYMOUR, R.A. *et al.* Cardiovascular diseases and periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 30, n. 4, p. 279-292, 2003.
38. KURAMITSU, Howard K. Periodontopathic bacteria and their potential involvement in atherosclerosis. *International Journal of Oral-Medical Sciences*, v. 1, n. 1, p. 1-9, dez. 2002.
39. ABOU-RAYA, Suzan. *et al.* Coronary Artery disease and periodontal disease: Is there a link? *Angiology*, v. 53, n. 2, p. 141-148, 2002.
40. CARDOSO, R.J.A.; GONÇALVES, E.A.N. *Periodontia/ Cirurgia/ Cirurgia para Implantes*. Vol. 5. São Paulo: Artes Médicas, 2002.
41. DESHPANDE, Rajashri; KHAN, Mahfuz; GENCO, Caroline Attardo. Invasion strategies of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: Implications for cardiovascular disease. *Invasion Metastasis*, v. 18, p. 57-69, 1998/99.
42. DORN, Brian R. *et al.* Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infection and Immunity*, v. 67, n. 11, p. 5792-5798, nov. 1999.
43. MEYER, M.W.; GONG, K.E.; HERZBERG, M.C. *Streptococcus sanguis* - Induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infection and Immunity*, v. 66, n. 12, p. 5906-5914, dez. 1998.
44. RENVERT, Stefan. *et al.* Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J. Periodontol.*, 77:1110-1119, 2006.
45. BECK, James D. *et al.*; SLADE, Gary; OFFENBACHER, Steven. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontology*, v. 23, p. 110-120, 2000.
46. JACÓ, Cicília Regina. *Estudo de caso da relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares de acordo com o estilo de vida do paciente*. Brasília: UEPC, 2000. Monografia (Especialização em Periodontia), Faculdade de Odontologia, União Educacional do Planalto Central, 2000.
47. JOSHIPURA, K.J. *et al.* Poor oral health and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, v. 75, n. 9, p. 1631-1636, 1996.
48. BUHLIN, Käre. *Et al.* Oral health in women with coronary heart disease. *J. Periodontol.*, 76:544-550, 2005.
49. BOYAJIAN, Robert. *et al.* Cardiovascular disease, periodontitis, and the monocyte relationship. *Letter to the Editor. Eur. Heart. J.*, Aug; 25(15):1365-6, 2004.

Correspondência para:

Miriam Raquel Ardigó Westphal
R. Grande Otelo, 100. Res. Jardim Itália,
Ed. Turin 401. - CEP: 69055-021
e-mail- miriamwestphal@ufam.edu.br
Telephone: 092- 3611-1133