

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA-
PERIODONTIA

TESE

EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL EM CITOCINAS
SISTÊMICAS EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA CRÔNICA: ENSAIO CONTROLADO
RANDOMIZADO DE 3 MESES

INGRID WEBB JOSEPHSON RIBEIRO SANADA

Porto Alegre, dezembro de 2015

INGRID WEBB JOSEPHSON RIBEIRO SANADA

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL EM CITOCINAS
SISTÊMICAS EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA CRÔNICA: ENSAIO CONTROLADO
RANDOMIZADO DE 3 MESES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito final para a obtenção do título de Doutor em Clínica Odontológica, ênfase em Periodontia

Linha de Pesquisa: Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das doenças da cavidade bucal e estruturas anexas.

Orientador: Prof. Dr. Alex Nogueira Haas

PORTO ALEGRE, RS
2015

CIP - Catalogação na Publicação

Sanada, Ingrid Webb Josephson Ribeiro
Efeito do tratamento periodontal em citocinas
sistêmicas em pacientes com doença arterial
coronariana crônica: ensaio controlado randomizado de
3 meses / Ingrid Webb Josephson Ribeiro Sanada. --
2015.
81 f.

Orientador: Alex Nogueira Haas.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2015.

1. Doença periodontal. 2. Periodontite. 3. Doenças
cardiovasculares. 4. Citocinas. 5. Interleucinas. I.
Haas, Alex Nogueira, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Jefferson por todo amor e companheirismo

À minha família pelo apoio incondicional

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por todas as bênçãos recebidas, por sua infinita graça, por conceder-me sabedoria, proteção e luz em todos os momentos de minha vida, por me capacitar para vencer mais esse desafio.

Ao meu marido Jefferson. Meu amor, obrigada por entender minhas ausências e cansaço nos últimos dias. Obrigada, ainda, por compartilhar seus sonhos e conquistas comigo. Tenho muito orgulho do profissional e do ser humano que você é. Essa conquista também é sua!

À minha mãe pelo exemplo, amor incondicional por minha vida e pelo esforço imensurável e dedicação para educar a mim e meu irmão com valores morais.

À minha querida avó Fausta pelo carinho e preocupação frequente.

A meu pai pelo apoio, mesmo que distante, e pelos conselhos sobre o futuro.

Ao meu irmão Filipe pela parceria desde criança e pelas nossas conversas no caminho do trabalho

Aos meus irmãos Pedro Henrique e Maria Clara, e minha madastra Cristhiane pelo carinho e recepções calorosas em Niterói.

Ao Tio Fred, Tia Sonia, Matheus, Tatiene, Juliana, Diogo e especialmente ao meu afilhado Davi por completarem nossa família de forma tão intensa.

Aos meus sogros, Edson e Iracema pelo apoio e estímulos frequentes.

À Tia Eunice e Batian agradeço pelo carinho e atenção

Ao meu orientador, Alex Nogueira Haas. Obrigada pela recepção desde quando chegamos em Porto Alegre, pela amizade, pela oportunidade de convívio e aprendizado diário, inspiração profissionais e pela paciência que sempre teve comigo.

Ao prof Cassiano Rosing agradeço pela oportunidade, atenção, disponibilidade e valiosas sugestões que enaltecem este trabalho.

Aos professores Rui, Sabrina, Marilene, Patricia agradeço pelos ensinamentos nas

clínicas e seminários e pelas nossas convivências nas confraternizações da perío.

Aos professores Thiago, Duda e Juliano, além das conversas sobre periodontia, agradeço pela acolhida e amizade formada.

Aos colegas de doutorado e do grupo de pesquisa, Cassio Kampits e Marlon Montenegro. Agradeço por todos os momentos de troca de experiências, momentos de risadas e amizade!

À todos os colegas de pós-graduação especialmente a Bruna, Marina, Jú, Joseane, Amanda, Pati, Fernanda Milanese pela agradável convivência.

Às minhas amigas que as forças armadas me trouxe: Paula, Fernanda, Renata, Carolina, Virginia, Luciana, Luciana Daudt, Mari, Ju Scopel e Hebling.

À Karina, minha eterna dupla de mestrado, minha amiga, parceira e madrinha.

À Marta, Nini, Sabrina e Vanessa, presentes que a Ulbra me deu. Meninas, é maravilhoso trabalhar com vocês.

À todos os professores da Ulbra, pela recepção e convívio diário, além da importante ajuda nessa fase final da tese.

À Universidade Luterana do Brasil (Ulbra) por me proporcionar a docência na graduação antes mesmo de finalizar meu doutorado.

À Aeronáutica do Brasil, em especial o Hospital de Aeronáutica de Canoas, que me proporcionou a possibilidade de trabalhar como periodontista quando cheguei em Porto Alegre. A todos que trabalham no Haco, desde o mais moderno até o Diretor, meus sinceros agradecimentos.

Aos integrantes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em especial à professora da cardiologia Dra. Carisi Anne Polanczyk, Dra Mariana Vargas Furtado, Dra. Eneida Rejane Rebelo da Silva, ao enfermeiro Dr. Marco Aurélio Lumertz Saffi, Dra. Patrícia Koehler-Santos, aos Jeferson Beck da Silva, Rodrigo, Susete e Andreia.

A todos os integrantes do grupo de pesquisa Periocardio-UFRGS: Jasper, Bruno, Eduarda, Natalia, Matheus e Stephanie, a mais nova integrante.

Aos pacientes que aceitaram participar desse estudo, meu agradecimento especial.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela minha formação profissional na pós-graduação.

Ao auxílio financeiro obtido para este projeto através do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Edital Universal 2010 (CNPq) e Edital Pesquisador Gaúcho (FAPERGS).

À todas as outras pessoas aqui não citadas que contribuíram de alguma maneira na realização deste trabalho.

"Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o mundo pertence a quem se atreve, e a vida é muito pra ser insignificante"

Charles Chaplin

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1- CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 3 – ENTREVISTA

ANEXO 4 – FICHA PERIODONTAL

RESUMO

Introdução: Tem-se demonstrado que a periodontite é capaz de elevar os níveis sanguíneos de citocinas sistêmicas. Estas são importantes marcadores de risco das doenças cardiovasculares pois estão envolvidas na cascata de eventos cardíacos maiores. Esta relação entre doença periodontal e outras doenças sistêmicas tem sido estudado nas últimas décadas em indivíduos sistemicamente saudáveis. Entretanto, a literatura ainda é muito escassa em indivíduos que já apresentaram algum evento cardíaco maior, o que poderia ser de grande valia na prevenção de novos eventos cardiovasculares futuros.

Objetivo: O objetivo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal nos níveis séricos de citocinas em pacientes cardiopatas crônicos.

Métodos: Trata-se de um ensaio clínico randomizado em hospital terciário com pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável e periodontite crônica grave. Foram realizados exames periodontais (seis sítios por dente em toda a boca) para registro da profundidade de sondagem (PS) e perda de inserção (PI), além de Índice de placa visível (IPV) e Índice de Sangramento Gengival (ISG). O grupo teste recebeu tratamento periodontal intensivo composto por raspagem supra e subgengival, instrução de higiene oral e consultas mensais de manutenção. O grupo controle recebeu sessão única de profilaxia com raspagem supragengival e instrução de higiene oral. Amostras sanguíneas foram coletadas no exame basal e 3 meses após tratamento periodontal para mensuração dos níveis sistêmicos das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ e TNF- α através da plataforma Multiplex.

Resultados: Um total de 81 pacientes foi analisado após 3 meses, sendo 39 no grupo teste e 42 no grupo controle. A idade média foi de 58,4 \pm 9,2 anos no teste e de 61 \pm 8,46

anos no grupo controle. Na reavaliação o grupo teste apresentou condição periodontal significativamente melhor comparado ao grupo controle em todos os parâmetros periodontais. Ao final de 3 meses, a concentração de IL-6 no grupo teste foi significativamente menor comparado ao grupo controle ($4,11 \pm 11,50$ pg/mL e $11,87 \pm 30,47$ pg/mL). Níveis de IL-8 no grupo apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos aos 3 meses e melhoraram ao longo do tempo no grupo teste. As concentrações reduziram de $14,18 \pm 18,20$ pg/mL para $11,12 \pm 11,86$ pg/mL no grupo teste e passaram de $14,25 \pm 15,57$ pg/mL para $17,15 \pm 17,47$ pg/mL no grupo controle.

Conclusão: O tratamento periodontal foi capaz de modificar marcadores inflamatórios de pacientes com doença arterial coronariana crônica que estão em acompanhamento cardiológico no que se refere à concentração de IL-6 e IL-8. Estes achados destacam o potencial que o tratamento periodontal tem para redução do risco de eventos cardiovasculares secundários e põe em perspectiva a doença periodontal como fator de prognóstico para as doenças cardiovasculares.

Número de Registro: [ClinicalTrials.gov \(NCT01609725\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01609725)

Descritores: Doença periodontal, periodontite, doenças cardiovasculares, citocina, interleucina.

ABSTRACT

Introduction: It has been demonstrated that periodontitis is capable of elevating blood levels of systemic cytokines. They are important risk markers for cardiovascular diseases involved in the cascade of major cardiac events. This relationship between periodontal diseases and other systemic diseases has been well studied in healthy individuals. However, studies in individuals that have experienced major cardiac events are scarce. This would be of great value in order to prevent future cardiovascular events.

Objective: The aim of the present study was to evaluate the effect of periodontal treatment on serum levels of cytokines in chronic cardiac patients.

Methods: This is a randomized clinical trial performed in a tertiary hospital with stable coronary artery disease (CAD) and severe chronic periodontitis. Whole mouth periodontal examination (six sites per tooth) was performed and comprised probing depth (PD) and attachment loss, in addition to visible plaque (VPI) and gingival bleeding index (GBI). The test group received intensive periodontal treatment including supra and subgingival scaling, oral hygiene instruction and monthly maintenance visits. The control group had a single dental prophylaxis session consisting of supragingival scaling and oral hygiene instruction. Blood samples were collected to measure systemic levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ e TNF- α by means of Multiplex

Results: A total of 81 patients was evaluated, 39 in the test and 42 in the control group. Mean age was of 58.4 \pm 9.2 years and of 61 \pm 8.46 in the test and control groups, respectively. In reevaluation, the test group presented periodontal status significantly better as compared to the control group. After 3 months, the IL-6 concentration in the test group was significantly lower than in the control group (4,11 \pm 11,50 pg/mL and 11,87 \pm 30,47 pg/mL). IL-8 levels presented statistically significant differences among

groups at 3 months and also significantly improved in the test group overtime. Concentrations decreased from 14.18 ± 18.20 pg/mL to 11.12 ± 11.86 pg/mL in the test and from 14.25 ± 15.57 pg/mL to 17.15 ± 17.47 pg/mL in the control group.

Conclusion: The periodontal treatment was able to modify inflammatory markers in chronic cardiac patients that are under cardiovascular care in relation to concentrations of IL-6 and IL-8. These findings highlight the potential of periodontal therapy in reducing secondary cardiac events and puts into perspective periodontal disease as a prognostic factor for cardiovascular diseases.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	15
ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	18
Doença periodontal.....	18
Doenças periodontais e outras doenças sistêmicas.....	20
Doenças cardiovasculares.....	22
Inflamação e doenças cardiovasculares.....	26
Doenças periodontais e doenças cardiovasculares: associação.....	30
Tratamento periodontal e marcadores inflamatórios sistêmicos.....	34
Tratamento periodontal e inflamação sistêmica em cardiopatas.....	38
PROPOSIÇÃO.....	44
MATERIAIS E MÉTODOS	44
RESULTADOS	52
DISCUSSÃO	59
CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS.....	66
ANEXOS	74

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado é parte de um macroprojeto intitulado “Estudos da relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares” que tem cunho interdisciplinar e multiprofissional, com participação de cirurgiões-dentistas, médicos e enfermeiros. É uma parceria da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi planejado conjuntamente entre os membros das equipes e tem gerado frutos de formação de recursos humanos, produção de conhecimento, possível através da captação de recursos, descritos a seguir. Nesta pesquisa, foram geradas informações tanto de análise transversal das condições bucais dos membros da coorte de cardíacos como de resultados de intervenções de saúde.

No que se refere a formação de recursos humanos, até o presente, estão sendo formados dois mestres e quatro doutores, com os trabalhos abaixo descritos:

- 1) Dissertação de Mestrado – Manuela Furtado Flores
Associação entre parâmetros periodontais, proteína C reativa, perfil lipídico e glicêmico em pacientes com doença arterial coronariana crônica: resultados preliminares. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2011;
- 2) Dissertação de Mestrado – Márlon Munhoz Montenegro
Associação entre condição periodontal atual e eventos cardiovasculares maiores passados em uma coorte de pacientes com doença arterial coronariana crônica. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2011;
- 3) Tese de Doutorado – Cassio Kampits
Condição periodontal como fator de prognóstico em pacientes com doença arterial coronariana crônica: ênfase em citocinas sistêmicas. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2014;
- 4) Tese de Doutorado – Marco Aurelio Lumertz Saffi
Estudos da relação entre doença periodontal e função endotelial em pacientes com doença arterial coronariana. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – UFRGS, 2014;
- 5) Tese de Doutorado – Ingrid Webb Josephson Ribeiro Sanada
Efeito do tratamento periodontal em citocinas sistêmicas em cardiopatas

crônicos: ensaio controlado randomizado de 3 meses. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2015;

6) Tese de Doutorado – Márlon Munhoz Montenegro

Efeito do tratamento periodontal na proteína C-reativa, hemoglobina glicada e perfil lipídico em pacientes com doença arterial coronariana: ensaio clínico randomizado. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2015.

No plano da construção do conhecimento, já foram publicados os seguintes artigos científicos:

- 1) Saffi MA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, Rösing CK, Haas AN. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Sep 6;14:283. doi: 10.1186/1745-6215-14-283.
- 2) Flores MF, Montenegro MM, Furtado MV, Polanczyk CA, Rösing CK, Haas AN. Jun 27. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. *J Periodontol*. 2014 Apr;85(4):545-53. doi: 10.1902/jop.2013.130255. Epub 2013
- 3) Saffi MA, Furtado MV, Polanczyk CA, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Haas AN, Rösing CK, Rabelo-Silva ER. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol*. 2015 Jan 26;7(1):26-30. doi: 10.4330/wjc.v7.i1.26.

Além dos artigos supracitados, outros manuscritos encontram-se em preparação, sendo que o artigo “Periodontal disease and inflammatory blood cytokines in patients with stable coronary artery disease”, com autoria de Cassio Kampits, Marlon M

Montenegro; Ingrid W Ribeiro Sanada, Mariana V Furtado; Carisi A Polanczyk; Cassiano K Rosing e Alex N. Haas, encontra-se submetido e aguardando revisão no periódico Archives of Oral Biology.

O macroprojeto continua em andamento e análises futuras serão realizadas, com a equipe de pesquisa, com vistas a acompanhamentos de mais longo prazo. Esta tese pretende ter seus dados publicados futuramente, com possibilidade de agregação de informações de outras análises do projeto.

Este projeto recebeu financiamento de três fontes principais:

- 1) FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- 2) Edital Universal – CNPq;
- 3) Edital Pesquisador Gaúcho – FAPERGS.

ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é uma doença infecto-inflamatória resultante da interação entre microrganismos dos biofilmes supra e subgingivais e resposta do hospedeiro. Pode se apresentar com ou sem destruição inflamatória dos tecidos de suporte, incluindo tecido gengival, ligamento periodontal e osso alveolar (ARMITAGE, 2004; LOCKHART et al., 2012; SUSIN et al., 2004). As formas destrutivas de doença periodontal – denominadas periodontites – se não tratadas, podem levar a uma destruição progressiva do aparato de inserção, aumento da mobilidade dentária e, também, à perda dentária. O desenvolvimento das periodontites envolve um processo inflamatório que tem impactos locais e pode gerar repercussões sistêmicas (GOMES-FILHO et al., 2011). Nesse sentido, o estudo das doenças periodontais tem recebido atenção nesses dois planos: aspectos e impactos intra e extra-bucais.

O conhecimento da ocorrência, distribuição e fatores de risco para as doenças periodontais assume papel primordial na atualidade. Entretanto, a epidemiologia periodontal é cercada por controvérsias, incluindo definições de doença, protocolos de exame periodontal e unidades de análise. Estas e outras questões metodológicas afetam não só a forma como os dados são coletados mas, também, como esses dados epidemiológicos são apresentados e interpretados (OPPERMANN et al., 2015). Entretanto, independentemente dos aspectos metodológicos e conceituais utilizados para coletar dados, é possível perceber que a periodontite atinge um grande número de pessoas tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Nos Estados

Unidos, 50% da população adulta é afetada pela doença, com aproximadamente 10% sendo portadora de periodontite grave, incluindo perdas dentárias precoces (ALBANDAR, 2002a). Além disso, estima-se que 19,9% e 7,3% dos adultos americanos com idade entre 30 e 90 anos apresentem perda de inserção periodontal (PI) $\geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$, respectivamente (ALBANDAR; BRUNELLE; KINGMAN, 1999). No Brasil, um estudo mostrou que na população de Porto Alegre com idade superior a 30 anos a PI $\geq 5\text{mm}$ foi de 79,2% e PI $\geq 7\text{mm}$ de 51,9% (SUSIN et al., 2004). Os dados epidemiológicos apresentados no século 21 não parecem terem sido profundamente alterados com o decorrer dos anos. Assim, as estimativas apresentadas desde o início dos anos 2000 permanecem suportando o conceito de que a periodontite é amplamente prevalente em seus diferentes graus de gravidade (OPPERMANN et al., 2015; ALBANDAR, 2002a). No geral, os estudos sobre a prevalência da doença periodontal destrutiva em áreas urbanas e isoladas da América Latina indicam uma alta prevalência e baixa extensão de perda de inserção de moderada a grave. Dentro das limitações dos dados disponíveis, parece que a perda de inserção periodontal é mais prevalente na América Latina do que nos EUA e na Europa (OPPERMANN et al., 2015). Entretanto, o comportamento do padrão epidemiológico parece ser similar em termos de tendência.

A partir da observação de que a doença periodontal é amplamente prevalente, fatores de risco têm sido estudados para que estratégias preventivas e terapêuticas possam ser implementadas. Até o presente, o fumo e a diabetes são considerados fatores de risco bastante importantes para o desenvolvimento das periodontites (ALBANDAR, 2002b). Entretanto, outros fatores como nível sócio-econômico, estresse/depressão, genética, obesidade, consumo de álcool, etc. têm sido estudados e parecem apresentar associação epidemiológica, assim como têm recebido suporte de plausibilidade

biológica, podendo ser componentes a serem considerados na cadeia causal.

Nesse sentido, as abordagens das doenças periodontais têm recebido olhares que transcendem a tradicional abordagem odontológica, identificando fatores modificáveis que possam contribuir para a transformação do quadro epidemiológico apresentado, com possibilidade de aumentar a eficiência das medidas preventivo-terapêuticas em nível individual (ALBANDAR, 2002b). Neste sentido, abordagens que contemplem fatores de risco em comum a outras condições sistêmicas vem sendo encorajadas, uma vez que a periodontite compartilha os mesmos fatores de risco de uma série de doenças crônico-degenerativas, como as doenças cardiovasculares (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013).

DOENÇA PERIODONTAL E OUTRAS DOENÇAS SISTÊMICAS

A compreensão da doença periodontal como uma doença do indivíduo e não somente da sua boca levou a busca de maiores informações a respeito de seus impactos à distância. Surgiu, portanto, um interesse das ciências da saúde em compreender as associações e o eventual papel dentro da cadeia causal entre doenças periodontais e outras doenças sistêmicas.

Nas últimas décadas, estudos de diferentes desenhos experimentais têm sido conduzidos com o intuito de avaliar o impacto das doenças periodontais em outras condições sistêmicas, dentre as quais destacam-se doenças cardiovasculares, diabetes, eventos adversos da gestação e síndrome metabólica. Este interesse surgiu após a

publicação de um estudo observacional em pacientes com infarto agudo do miocárdio que mostrou que indivíduos com pobre higiene bucal foram 1,3 vezes mais acometidos por infarto do miocárdio que indivíduos com boa higiene bucal (MATTILA et al., 1989). Essa associação foi observada independentemente de outros fatores de risco para infarto como idade, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (LDL), triglicédeos, hipertensão, diabetes e tabagismo. A partir deste clássico estudo, uma série de pesquisas, tanto no plano epidemiológico observacional, quanto de estudos de plausibilidade biológica ou epidemiológico-clínicos, têm sido realizadas (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013; FLORES et al., 2014; S-J et al., 2014). Esses estudos têm contribuído com a construção do conhecimento de forma bastante interessante, uma vez que associações causais diretas não têm sido demonstradas em todos os problemas estudados. Entretanto, observações de fatores de risco em comum para os problemas têm sido apontados, contribuindo para estratégias preventivas em senso mais amplo (OFFENBACHER et al., 2009; BECK et al., 1998).

É importante ressaltar que cada um dos problemas estudados em termos de associação entre doenças periodontais e outras doenças sistêmicas têm gerado conclusões diversas. Assim, não foi possível, até o momento, suportar a hipótese de que as doenças periodontais têm papel na cadeia causal de todas as outras condições e doenças sistêmicas estudadas indiscriminadamente, com lacunas importantes no conhecimento que necessita continuar a ser construído para cada uma das eventuais associações propostas (LOCKHART et al., 2012).

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A doença cardiovascular é o maior problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, dados do Sistema Único de Saúde (SUS) apontam que no ano de 2004, os casos de DCV grave, representaram uma despesa de R\$ 11.2 bilhões para o sistema de saúde e de R\$ 2.57 bilhões para o seguro social (AZAMBUJA et al., 2008). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a cada ano, 17,3 milhões de indivíduos morrem em todo o mundo vítimas de doenças cardiovasculares e 78,5% das mortes acontecem em países subdesenvolvidos. Estima-se que as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 32% das mortes em 2012 (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014), e projeções para 2020 indicam que serão responsáveis por 36% de todas as mortes no mundo (DHADSE; GATTANI; MISHRA, 2010; HENNEKENS CH,1998)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose são: aumento da concentração sanguínea de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triacilglicerol (TG), concentração sanguínea diminuída de lipoproteína de alta densidade (HDL), sexo, idade, tabagismo, pressão sanguínea sistólica, histórico familiar de desfecho cardiovascular e diabetes mellitus (FRUCHART et al., 2004; KRIS-ETHERTON et al., 2004). Entretanto, esses fatores de risco tradicionais explicam apenas 50% de todos os casos de doenças cardiovasculares (BRAUNWALD, ANTMAN, 1997), o que abre espaço para a existência e a pesquisa de outros elementos, como o papel de agentes infecciosos, por exemplo (MATSUURA et al., 2009).

Tendo em vista a importância como problema de saúde pública, assim como o impacto em termos de desfecho, é necessário que se busque meios cada vez mais efetivos de prevenir e reduzir as doenças cardiovasculares no mundo todo. Nesse

sentido, o estudo de diferentes possíveis adjuvantes ou novas estratégias preventivas das doenças cardiovasculares têm sido considerado fundamental.

As enfermidades do sistema circulatório dividem-se em dez categorias de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, sendo elas: febres reumáticas agudas; doenças cardíacas reumáticas crônicas; doenças hipertensivas; doenças isquêmicas do coração; doenças cardíacas pulmonares e da circulação pulmonar; outras formas de doenças do coração; doenças cerebrovasculares, doenças das artérias, arteríolas e capilares; doenças das veias, vasos e gânglios linfáticos e ainda outros transtornos não especificados do sistema circulatório (CID-10). Na categoria das doenças das artérias, arteríolas e capilares encontram-se a aterosclerose ou doença arterial coronariana, que é uma inflamação crônica na qual ocorre a formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos. Tendo em vista a importância em termos de impacto da doença arterial coronariana, assim como os objetivos do presente trabalho, esta será abordada com um grau maior de detalhamento.

A doença arterial coronariana é uma doença crônica com manifestações agudas causadas pelo estreitamento das artérias coronárias. As artérias coronárias suprem o coração com oxigênio e, quando o estreitamento ocorre, o fluxo de oxigênio é reduzido. Uma pequena deficiência de oxigênio causa dor no tórax e no braço (angina) enquanto uma deficiência grave pode resultar em ataque cardíaco, uma vez que a falta de oxigênio na musculatura cardíaca ocasionada pela interrupção da perfusão sanguínea leva a uma lesão isquêmica irreversível no músculo cardíaco (infarto). Suas manifestações clínicas- ou eventos coronarianos primários - são angina pectoris (dor), infarto do miocárdio (ataque cardíaco) e morte súbita. Os eventos coronarianos recorrentes são a angina pectoris, história de infarto do miocárdio, cirurgia de

revascularização ou angioplastia. O infarto do miocárdio é diagnosticado através da sintomatologia e anamnese sendo confirmado através do eletrocardiograma (ECG), dosagem de enzimas cardíacas (Troponina, CK- Total, CK-MB, Mioglobina TGO e LDH) ou através do exame de angiografia coronariana (cateterismo) (CHEN; HEMMELGARN; ALHAIDER, 2009)

Foi a partir de meados do século 19 que o papel da inflamação para a aterosclerose foi evidenciado pela primeira vez, tendo sido reportado que a aterosclerose apresentava evidências de inflamação celular nos vasos sanguíneos (IWATA; NAGAI, 2012). Este conceito foi expandido por Ross e Glomset (1973), quando exploraram a capacidade de penetração dos macrófagos na lesão subepitelial na parede da artéria e depois, o envolvimento de células T e linfócitos no processo de aterogênese (ROSS; GLOMSET, 1973)

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica progressiva (DHADSE; GATTANI; MISHRA, 2010) caracterizada pelo acúmulo de elementos fibrosos e lipídicos nas paredes das artérias (LIBBY; LIBBY, 2012), em particular o colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL) que é um dos principais fatores de risco para a aterosclerose (ROSS, 1999).

As partículas de LDL depositadas nas artérias com consequente oxidação e formação da LDLox são citotóxicas para as células endoteliais resultando em lesões (GROYER et al., 2006). A lesão aterosclerótica acontece principalmente nas artérias musculares e elásticas de médio e grande porte, podendo levar à isquemia no coração, resultando em infarto agudo do miocárdio.

O início da lesão aterosclerótica se dá pelo acúmulo de lipoproteínas na camada

íntima da artéria afetada. As partículas de lipoproteína, como as lipoproteínas de baixa densidade, permitem o acúmulo de monócitos e linfócitos na camada íntima (DHADSE; GATTANI; MISHRA, 2010). Nas primeiras fases de formação da placa aterosclerótica os leucócitos e células T se aderem ao endotélio vascular. As moléculas de adesão facilitam o recrutamento e a adesão nos sítios inflamados, as selectinas (E-Selectina e P-Selectina) medeiam a passagem de leucócitos através do endotélio, enquanto a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula de adesão vascular (VCAM-1) medeiam a adesão ao endotélio (LOWE, 2001). Segundo Libby (2002), as VCAMs se ligam a dois tipos celulares encontrados no início da placa ateromatosa: monócitos e linfócitos T (LIBBY, 2002).

Partículas de LDLox são quimiotáticas para monócitos, por meio da regulação da expressão dos genes para citocinas como, fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) e a proteína quimiotática de monócito (CCL2/MCP-1), as quais são derivadas de células endoteliais. Esse processo pode expandir a resposta inflamatória estimulando a migração de monócitos para a túnica íntima e a diferenciação local dessas células em macrófagos, que terão como função fagocitar as partículas de LDLox, transformando-se em células espumosas (ROSS, 1999). Estas células eventualmente morrem e liberam um elemento necrótico rico em lipídios na parede arterial. Ao mesmo tempo, células musculares lisas da parede arterial são estimuladas a migrar da camada íntima, onde podem proliferar (HUPP, 2006).

Enquanto isso, microvasos invadem a área lesada, a qual é envolta por uma capa fibrosa, podendo causar hemorragia intraplaca. O *fatty streak* é composto de lipídios, calcificação e deposição da matriz extracelular proteica. Células T ativadas podem estimular a produção de metaloproteinase e citocinas por macrófagos, a qual remodela a

placa fibrosa. Através dessa remodelação da matriz extracelular, a capa fibrosa pode se tornar fina e romper levando à trombose e subsequente oclusão arterial, a qual pode ser responsável por grande parte dos infartos do miocárdio (DHADSE; GATTANI; MISHRA, 2010).

Segundo Libby (2002), a formação do *fatty streak* torna-se um complicado ateroma pela multiplicação das células lisas, que estão acumuladas na placa e fixadas em abundante matriz extracelular. A lesão se torna mais volumosa diminuindo o lúmen arterial e dificultando a circulação sanguínea e levando a manifestações clínicas como: angina pectoris instável e infarto agudo do miocárdio (LIBBY, 2002).

Wong et al., (2012) apresentaram conceitualmente a evolução da aterosclerose humana. *Fatty streak* representa a primeira manifestação visível na aterogênese. Este *Fatty streak* frequentemente é envolvido por uma placa fibrosa, e o crescimento dessa placa pode progredir para diferentes desfechos: [I] Trombose, quando ocorrer a ruptura da placa fibrosa, [II] hemorragia intra-placa, devido a neovascularização anormal, permeabilidade vascular ou aumento no volume da placa, [III] estenose, ocasionado pela redução progressiva do lúmen e [IV] acréscimo Trombótica, como resultado do acúmulo sub-endotelial de plaquetas e fibrina (WONG et al., 2012).

INFLAMAÇÃO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Uma série de marcadores inflamatórios estão associados às doenças cardiovasculares. Nessas últimas décadas, a caracterização da presença e papel de mediadores inflamatórios na aterogênese e aterosclerose têm revelado os efeitos da ação de citocinas, quimioquinas, fatores de crescimento e hormonais (WONG et al., 2012).

Dentre esses marcadores estão lipoproteínas associadas à fosfolipase A2, metaloproteinases, mieloperoxidase e fibrinogênio. Outros marcadores inflamatórios como IL-6, TNF- α , IL-8 e citocina inibidora de macrófago têm mostrado estar elevados entre pacientes com risco vascular aumentado (LOCKHART et al., 2012).

Células inflamatórias e mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β e Prostaglandina E₂ tem um papel chave na doença coronariana e na aterosclerose. A expressão da IL-1 β promove a coagulação e a trombose (KARNOUTSOS et al., 2008).

Já a IL-6 é uma citocina secretada por várias células, como fibroblastos, células epiteliais, células macrófágicas/monócitos, e o aumento da sua concentração ocorrerá por fatores como lipopolissacarídeos das bactérias. Também está envolvida na promoção da coagulação, o que pode resultar no desenvolvimento de aterosclerose (YING OUYANG et al., 2011). A IL-6 é um marcador pró-inflamatório e altos níveis desta citocina estão associados com um maior risco de doença cardiovascular, apresentando um efeito na produção de triglicerídeos e induzindo a hipertrigliceridemia (MONTEIRO et al., 2009). Segundo Li, X. et al (2011) a IL-6 está associada com um aumento da Proteína C-reativa por alterar a síntese proteica hepática, um fator de risco comprovado a doenças cardiovasculares e estes dois biomarcadores são consistentemente associados com risco cardiovascular (LI; TSE; JIN, 2011).

A presença da IL-8 em placas ateromatosas está efetivamente confirmada pela presença das suas principais fontes: macrófago, células musculares lisas e células endoteliais. Há evidências na literatura científica que suportem sem qualquer dúvida o envolvimento da IL-8 no estabelecimento e preservação da micro-inflamação da parede vascular (APOSTOLAKIS et al., 2009).

A interleucina-10 controla o processo inflamatório por suprimir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, também como células apresentadoras de antígeno e moléculas co-estimuladoras em macrófagos/monócitos, neutrófilos e células T (MOORE et al., 2001). A inadequada expressão da IL-10 pode apresentar um importante impacto na saúde do indivíduo (ASADULLAH; STERRY; VOLK, 2003). Há evidências na literatura que sugerem que a IL-10 pode ser importante na aterogênese. As propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas da IL-10 têm sido demonstradas através de modelos de aterosclerose em ratos (POTTEAUX et al., 2004).

O fator de necrose tumoral tem grande efeito na imunidade celular e humoral, estando também envolvido no início e no desenvolvimento das doenças arteriais coronarianas (YING OUYANG et al., 2011).

O Quadro 1 descreve resumidamente o papel de cada uma das citocinas inflamatórias com maiores evidências de envolvimento na doença arterial coronariana.

Quadro 1: Papel das citocinas inflamatórias com maiores evidências de envolvimento na doença arterial coronariana.

Citocina	Célula	Efeitos
IL-1 β	Macrófagos e Monócitos	Possui capacidade para modular uma série de eventos-chave envolvidas no processo inflamatório complexo de aterogênese , tais como a inflamação da parede do vaso , quimiotaxia e adesão de leucócitos ou ruptura de placas.
IL-6	Fribloblastos e macrófagos	Citocina pró-inflamatória e pró-coagulante chave envolvida no desencadear de uma resposta inflamatória sistêmica. Pode aumentar a liberação das moléculas de adesão pelo endotélio, aumentar a liberação hepática de fibrinogênio e ter efeito pró-coagulante nas plaquetas. Aumento da PCR por alterar a síntese proteica hepática.
IL-8	Macrófagos e células endoteliais	Citocina pró-inflamatória. Possui efeitos quimiotáticos e mitogênicos sobre as células de músculo liso vascular. Desempenha um papel importante na infiltração de monócitos no espaço subendotelial , o que constitui um passo crucial nos estágios iniciais da aterosclerose
IL-10	Macrófagos e Linfócitos	Citocina reconhecidamente antiinflamatória, apesar de alguns estudos encontrarem-na elevada em estados agudos cardiovasculares
TNF- α	Macrófagos	É um preditor independente significativo de eventos cardiovasculares e mortalidade total. É considerado como uma citocina pró -inflamatória fundamental mas pode ser detectado em muitos ateromas humanos. É produzido em lesões ateroscleróticas humanas , principalmente pelas células macrófagos / células espumosas , células T ativadas , células do músculo liso e células endoteliais. Tem o potencial para promover a infiltração celular para a placa através da ativação endotelial e pode induzir disfunção endotelial
IFN- γ	Células NK e Linfócitos T	IFN- γ inibe a síntese de colágeno em regiões vulneráveis da capa fibrosa da placa ateromatosa permitindo um enfraquecimento e acarretando em uma possível ruptura da placa.

IL- β : interleucina um beta, **IL-6**: interleucina seis, **IL-8**: interleucina oito, **IL-10**: interleucina dez, **TNF- α** : fator de necrose tumoral alfa; **IFN- γ** : interferon gama

DOENÇAS PERIODONTAIS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: ASSOCIAÇÃO

Estudos epidemiológicos de diferentes delineamentos tem sido feitos abordando a associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013; TEEUW et al., 2014) Dentre os estudos observacionais, estudos de caso-controle e transversais compõem a maioria das evidências. Alguns estudos longitudinais também foram conduzidos, porem em menor número. Um aspecto que claramente diferencia os estudos é o perfil dos indivíduos incluídos, podendo ser divididos em indivíduos sistemicamente saudáveis ou com alguma doença cardiovascular (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013; LI et al., 2014; TEEUW et al., 2014).

Nos estudos de associação entre as duas doenças há a avaliação de dois tipo de desfecho: primários e secundários. Dentre os desfechos secundários destacam-se os biomarcadores inflamatórios de risco às doenças cardiovasculares (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013).

O aumento dos biomarcadores sistemicamente em processos inflamatórios crônicos podem ser interpretados como um link entre as infecções e as doenças cardiovasculares, porém ainda faltam evidências e um melhor entendimento de como esses processos biológicos podem afetar os níveis inflamatórios sistemicamente. Tem-se proposto que as citocinas liberadas em indivíduos com doença periodontal podem atingir a corrente sanguínea e aumentar os níveis séricos sistêmicos (TELES; WANG, 2011). Muitas publicações tem mostrado elevações de mediadores inflamatórios em indivíduos afetados por doença periodontal e gengivite (GORSKA et al., 2003; L-T et al., 2003).

Em uma revisão sistemática da literatura (SCANNAPIECO, BUSH et al., 2003) que objetivaram avaliar a associação entre doença periodontal e aterosclerose não foi possível realizar metanálise por haver diversos métodos de avaliação dos parâmetros clínicos bucais. Concluíram que a doença periodontal pode estar modestamente associada a aterosclerose, infarto e eventos cardiovasculares. Em outra revisão sistemática (KHADER; ALBASHAIREH; ALOMARI, 2004), foi conduzida uma metanálise de estudos observacionais para avaliar a associação entre doença periodontal e doenças coronarianas e cérebro-vasculares. Das 292 referências encontradas no período de janeiro de 1966 a junho de 2002, 25 foram consideradas potencialmente relevantes, porém 14 delas falharam em apresentar todos os critérios de inclusão. Somente 7 estudos de coorte e 4 estudos observacionais perfizeram todos os critérios para a inclusão. Os autores concluíram que pacientes com periodontite ajustados para fatores de risco das doenças coronarianas apresentavam maior risco de desenvolver a doença, risco relativo (RR) igual a 1.15 (IC95% 1.06-1.25) e pacientes com gengivite e periodontite tinham um RR a eventos cérebro-vasculares de 1.37 (IC95% 1.10-1.73) e 1.13 (IC95% 1.01-1.27) respectivamente.

Posteriormente, uma metanálise de estudos observacionais objetivando observar a associação entre periodontite e doença coronariana foi conduzida também (BAHEKAR et al., 2007). Foram selecionados 320 artigos, onde 27 foram considerados relevantes, desse total 20 foram elegíveis e 15 utilizados na metanálise: 5 estudos de coorte prospectivos (com acompanhamento >6 anos), 5 estudos de caso-controle e 5 estudos transversais. Como resultado, obteve-se que indivíduos com periodontite tem RR de 1.14 (IC95% 1.07-1.21) a mais em desenvolver doença coronariana no agrupamento de estudos de coorte. Já o OR dos estudos de caso-controle foi de 2,22

(IC95% 1,59-3,11), enquanto a prevalência nos estudos transversais foi de 1,59 maior em pacientes com periodontite (IC95% 1,32-1,90). Os autores sugerem uma possível associação entre doença periodontal e doença cardiovascular (BAHEKAR et al., 2007).

Blaizot et al. (2009) realizaram uma metanálise de estudos observacionais com o objetivo de examinar a associação entre periodontite e doenças cardiovasculares. Das 1413 referências encontradas inicialmente, 1195 foram excluídas após a análise do título e do resumo, por apresentarem múltiplos desfechos além da doença cardiovascular ou por apresentarem outro desfecho que não fosse o evento cardiovascular, infarto do miocárdio ou angina, sendo também excluídas as que utilizaram fator de exposição que não fosse a doença periodontal. Das 218 referências restantes, 171 foram excluídas após completa análise do conteúdo, sendo selecionados sete estudos de coorte e 22 estudos de caso-controle e transversais. A média de idade das amostras dos diferentes estudos foi semelhante em ambos os tipos de estudos, com média inicial de 59,3 anos para os transversais e de caso-controle e de 52 anos para os de coorte. Como resultado, obteve-se que o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares foi significativamente maior em pacientes com doença periodontal, sendo que o risco relativo dos sete estudos de coorte agrupados foi de 1,34 (IC95% 1,27–1,42) e o *odds ratio* dos 22 estudos transversais e de caso-controle foi de 2,35 (IC95% 1,87-2,96). Os autores concluíram, a partir de estudos observacionais, que existe maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com doença periodontal, com a ressalva de que a redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares associada ao tratamento da periodontite ainda deve ser investigada (BLAIZOT et al., 2009).

A plausibilidade biológica desta associação observada epidemiologicamente

entre DP e DCV pode ser explicada por duas vias: interação direta e/ou indireta entre os patógenos periodontais e o endotélio, ou outros mecanismos que impactam no processo aterosclerótico. No plano dos mecanismos diretos, sabe-se que a bacteremia oriunda do periodonto pode ocorrer durante hábitos diários, como escovação e a mastigação (LOCKHART et al., 2009). Há evidências sugerindo que a bolsa periodontal é a principal fonte e porta para a corrente sanguínea das espécies bacterianas bucais detectadas no sangue (LOCKHART et al., 2008). Neste sentido, os patógenos periodontais podem ser encontrados em placas ateromatosas de humanos. Por exemplo, observou-se que 80% das 50 espécimes da carótida foram positivas para pelo menos um ou mais dos seguintes patógenos: *A actinomycetemcomitans*, *T forsythia*, *P gingivalis* e *P intermédia* (HARASZTHY et al., 2000).

No que se refere a mecanismos indiretos, há estudos que evidenciam que inflamação periodontal está associada com o aumento de mediadores inflamatórios em indivíduos sistemicamente saudáveis, incluindo proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1- β , IL-6 e IL-8, as quais também estão relacionadas com um maior risco de doenças cardiovasculares e aterosclerose (ANDRUKHOV et al., 2011; BUHLIN et al., 2009; LOOS et al., 2000). A inflamação sistêmica é associada com a ativação celular, que envolve moléculas de adesão celular, receptores *toll-like* e metaloproteinase da matriz. O resultado dessa inter-relação entre endotélio, monócitos e plaquetas pode ser pró-aterogênico, contribuindo indiretamente para a aterogênese ou para desfechos cardiovasculares adversos relacionados à ruptura da placa ateromatosa em pacientes com periodontite (LOCKHART et al., 2012).

TRATAMENTO PERIODONTAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS

Com o aumento da evidência de que a doença periodontal tem influência sobre marcadores inflamatórios, surgiu o interesse em avaliar se o tratamento periodontal poderia ter influência sobre esses marcadores. Assim, alguns estudos têm avaliado o efeito do tratamento periodontal nos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco para alterações cardiovasculares, com resultados ainda inconsistentes. (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013; LI et al., 2014; TEEUW et al., 2014).

Esses estudos vêm sendo realizados principalmente pela dificuldade em se conduzir estudos intervencionais de longo prazo tendo como desfechos primários eventos cardiovasculares maiores. Assim sendo, desfechos sub-rogados tais como a concentração de citocinas sanguíneas vêm sendo foco de investigação. A maioria dos estudos conduzidos até o presente avaliou o impacto do tratamento periodontal nos níveis séricos de citocinas em pacientes sistemicamente saudáveis.

O Quadro 2 apresenta ensaios clínicos com até 50 indivíduos na amostra, com idades entre 24 e 66 anos, que estudaram o efeito do tratamento periodontal sobre os biomarcadores inflamatórios de indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite. Todos os estudos realizaram raspagem e alisamento radicular subgengival (RASUB) no grupo teste, o tempo de acompanhamento variou de um a seis meses, sendo que a maioria deles (83%) realizou acompanhamento por três meses. A maioria dos autores utilizou como critérios de periodontite a profundidade de sondagem (PS) ≥ 4 mm e perda de inserção (PI) ≥ 3 mm. PCR foi o biomarcador mais utilizado, seguido da IL-6 e TNF. A partir dos resultados, evidenciou-se que apenas um dos cinco estudos não apresentou diferença nos níveis de PCR favorável ao grupo teste.

Já os estudos do Quadro 3 tiveram objetivos semelhantes aos do anterior, entretanto foram realizados com mais 50 sujeitos, com idades variando entre 18 e 70 anos. Verificou-se que 80% dos estudos utilizaram RASUB como tratamento no grupo teste. O tempo de acompanhamento variou de um a seis meses, sendo que 60% dos estudos realizaram acompanhamento menor que três meses. A maioria deles utilizou como critérios de periodontite uma PS ≥ 5 mm e PI ≥ 2 mm, e a PCR foi o biomarcador mais utilizado, seguido da IL-6. Pode-se observar que quatro estudos incluídos neste quadro apresentaram diferença nos níveis de PCR, que foram favoráveis ao grupo teste.

Quadro 2. Ensaios clínicos (n<50) sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos sistemicamente saudáveis.

Autor, ano País	Amostra	Tratamentos periodontais	Meses	Crítérios de periodontite	Biomarcador	Resultados
(Marcaccini et al., 2009) Brasil	45 35 a 55 anos	T=RASUB C=RAP	3	≥20 dentes PS≥5mm PI≥6mm	IL-6 CD40	↓ Signif. IL-6 após tratamento
(Behle et al., 2009) EUA	30 14 a 77 anos	T: Full-mouth RASUB	2,5	Perda óssea RX≥3mm PS≥6mm PI ≥3	IL-1β, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, TNF-α	Tratamento não alterou níveis de marcadores vasculares
(Ushida et al., 2008) Japão	36 34 a 66 anos	T1:FMD+pov. T2:FMD+água C: RASUB	1	≥5 dentes PS≥5mm	IL-6	IL-6 ↓signif. no C
(D'aiuto et al., 2006) Inglaterra	40 Média de idade: 48 anos	Full Mouth T=RASUB +atb C=RASUB	6	50% dos dentes Perda óssea RX >4mm	IL-6	↓risco CV de 1,53% +/- 1,20% aos 2 meses 2,00% +/- 1,42% aos 6 meses
(Ide et al., 2003) Inglaterra	39 30 a 60 anos	T=RASUB C=NADA	3	PS≥5mm Perda óssea radiográfica	IL-1β, 6 TNF-α	Tratamento não alterou níveis de marcadores vasculares

ATB: antibiótico; **C:** controle; **DM:** diabetes mellitus; **FMD:** full-mouth disinfection; **IL-6:** interleucina 6; **IP:** índice de placa; **DCV:** doença cardiovascular; **FIB:** fibrinogênio; **HbA1c:** hemoglobina glicada; **HOMA-IR:** modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; **FPG:** glicose em jejum; **LEUC:** leucócitos; **NI:** não informado; **NIC:** nível de inserção clínica; **RAP:** raspagem alisamento e polimento; **RASUB:** raspagem alisamento subgengival; **PCR:** proteína C-reativa; **PI:** perda de inserção; **PS:** profundidade de sondagem; **PL:** perfil lipídico; **T:** teste; **Tromb:** trombomodulina; **TNF- α:** fator de necrose tumoral alfa; **TSE:** taxa de sedimentação do eritrócitos; **ULT:** ultrassom.

Quadro 3. Ensaios clínicos (n>50) sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos sistemicamente saudáveis.

Autor, ano País	Amostra	Tratamentos periodontais	Mês	Crítérios de doença periodontal	Biomarcador	Resultados
(Nakajima et al., 2010) Japão	118 Média de idade: 48 anos	T= RASUB+cir C=saudáveis	6	N.I.	IL6 TNF- α	IL-6 0,58 → 0,45 TNF não alterou após tratamento
(Renvert et al., 2009) Suécia	57 18 a 70 anos	T=anti-inflamatório (dipiridamol e prednisolona) C=placebo	1,5	≥ 10 sítios PS ≥ 5 mm Destes, ≥ 4 sítios PS ≥ 6 mm	IL-1 β , 6,12 TNF- α IFN- γ	↓signif. IFN- γ , IL-6
(D'aiuto et al., 2007) Inglaterra	55 30 a 64 anos	Todos RASUB sem controle	1	Periodontite severa e generalizada	IL-1 β TNF- α s-Es r-WF:Ag	TNF- α alterou signif. nas 1 ^{as} 24 hs . Todos marcadores retornaram ao baseline após 30 dias
(Tonetti et al., 2007) Inglaterra	120 Média de idade: 47 anos	T= RASUB C= RAP	6	PS ≥ 6 mm PI >3 mm	IL-6 Fator Von Willebrandt PAI-1	Dilatação mediada pelo fluxo aos 3 meses: 0,9 (CI, 0,1 a 1,7) p=0,02 aos 6 meses: 2,0 (CI, 1,2 a 2,8) p<0,001

ATB: antibiótico; **C:** controle; **DM:** diabetes mellitus; **FMD:** full-mouth disinfection; **IL-6:** interleucina 6; **IP:** índice de placa; **DCV:** doença cardiovascular; **FIB:** fibrinogênio; **HbA1c:** hemoglobina glicada; **HOMA-IR:** modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; **FPG:** glicose em jejum; **LEUC:** leucócitos; **NI:** não informado; **NIC:** nível de inserção clínica; **RAP:** raspagem alisamento e polimento; **RASUB:** raspagem alisamento subgingival; **PCR:** proteína C-reativa; **PI:** perda de inserção; **PS:** profundidade de sondagem; **PL:** perfil lipídico; **T:** teste; **Tromb:** trombosmodulina; **TNF- α :** fator de necrose tumoral alfa; **TSE:** taxa de sedimentação do eritrócitos; **ULT:** ultrassom.

TRATAMENTO PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM CARDIOPATAS

Ao se analisar a literatura atual é possível perceber que existe uma maior escassez de estudos associando doença periodontal e mudanças nos níveis sanguíneos de marcadores biológicos de inflamação em amostras de pacientes já com doença cardiovascular. A importância desses estudos se deve ao fato de que esses achados podem fornecer informações relevantes para a prevenção de novos eventos cardiovasculares ou recorrência da doença. Nesse contexto, a doença periodontal poderia atuar como um provável fator de prognóstico das doenças cardiovasculares, e não como fator de risco.

A partir de uma estratégia de busca na base de dados do Medline com a combinação das palavras “periodontite”, ”doença periodontal”, ”doença cardiovascular”, “terapia periodontal” e “citocinas foram encontrados 6 estudos clínicos de intervenção que avaliaram como desfecho pelo menos uma citocina sistêmica exclusivamente em pacientes com periodontite e doenças cardiovasculares (Quadro 4).

Higashi et al. (2008) avaliaram a disfunção endotelial em pacientes com hipertensão arterial e periodontite. Foram avaliados 64 pacientes hipertensos, 26 com periodontite e 38 sem periodontite. Os pacientes com periodontite foram aleatorizados para receber tratamento periodontal (n=17) ou não receber tratamento periodontal (n=9). Os níveis séricos de IL-6 foram significativamente mais altos no grupo com periodontite do que no grupo sem periodontite na análise transversal basal. A terapia periodontal foi capaz de reduzir significativamente as concentrações de IL-6 de 2.8 ± 4.4 para 1.7 ± 2.5 ng/l. Os autores sugeriram que a doença periodontal está associada a

disfunção endotelial em pacientes com hipertensão, e a inflamação sistêmica pode ser, em parte, a causa e predição da disfunção endotelial (HIGASHI et al., 2008).

Higashi et al. (2009) avaliaram a disfunção endotelial em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e periodontite. Foram avaliados 101 pacientes com DAC, 48 com periodontite e 53 sem periodontite. Os pacientes com periodontite foram aleatorizados em uma taxa de 1:1 para receber tratamento periodontal (n=24) ou não receber tratamento periodontal (n=24). Os pacientes elegíveis para o estudo deviam contemplar aos seguintes itens: $\geq 70\%$ de estenose em uma das artérias coronárias e com evidências de infarto do miocárdio ou pelo menos 1 das artérias com $\geq 80\%$ de estenose e angina clássica sem ser provocada ao teste de esforço. Os níveis séricos de IL-6 foram significativamente mais altos no grupo com periodontite do que no grupo sem periodontite na análise transversal basal. A terapia periodontal foi capaz de reduzir significativamente as concentrações de IL-6 de 2.6 ± 3.4 para 1.6 ± 2.6 ng/l. Os autores sugeriram que a doença periodontal está associada a disfunção endotelial em pacientes com DAC, e a inflamação sistêmica pode ser, em parte, a causa e predição da disfunção endotelial (HIGASHI et al., 2009)

Vidal et al. (2009) conduziram um estudo de intervenção buscando avaliar os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico nos níveis plasmáticos de PCR, IL-6 e fibrinogênio em pacientes que apresentavam doença periodontal e hipertensão arterial refratária. Um total de 22 pacientes foram avaliados e randomizados em 2 grupos, um recebendo tratamento periodontal e outro recebendo tratamento tardio após 6 meses. Dados periodontais, exames laboratoriais como a mensuração de IL-6, PCR e fibrinogênio foram realizados no exame inicial e 3 meses. No grupo teste foi observado que houve redução significativa nos níveis de IL-6, fibrinogênio e PCR após 3 meses do

tratamento periodontal, enquanto no grupo controle houve aumento significativo nos níveis de IL-6 e PCR depois de 3 meses sem tratamento periodontal (VIDAL et al., 2009).

Quadro 4: Ensaios clínicos sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos cardiopatas.

Autor, ano País	Doença Cardiovascular	Amostra	Randomização	Tratamentos periodontais	Tempo (meses)	Crítérios de doença periodontal	Biomarcador	Resultados
(Higashi et al, 2008)	Hipertensão	64	Sim	T= IHO,RAP/RASUB,ATB C= sem tratamento	6	NI	IL6	↓ IL-6 no teste: T: 2.8±4.4 ng/L para 1.7±2.5 ng/L
(Higashi et al, 2009)	Estenose + Infarto Estenose + Angina	48	Sim	T= IHO,RAP/RASUB,ATB C= sem tratamento	6	≥2 dentes PS>4mm e PI>3mm	IL6	↓ IL-6 no teste: T: 2.6±3.4 ng/L para 1.6±2.6 ng/L
(Vidal et al., 2009)	Hipertensão Refratária	22	Sim	T= IHO,RAP/RASUB C= tratamento tardio	6	≥12 dentes PS>4mm e PI>6mm	IL- 6	↓ IL-6 no teste: 24.4±69.5 pg/mL para 10.0±25.8 ↑controle: 7.0±15.9 pg/mL para 24.9±69.4 pg/mL

(Rastogi et al., 2012)	Eletrocardiograma	20	Não	Sem grupo controle: Todos receberam RAP/RASUB	1	PS	TNF- α	TNF- α não mostrou alteração significativa em 1 mês
Koppolu et al., 2013	Infarto	40	Não	T= RAP/RASUB C= Sem tratamento	2	PS \geq 5mm	TNF- α	↓ TNF- α no teste: 22.14 \pm 1.46 para 20.20 \pm 1.61
(Vidal et al., 2013)	Hipertensão Refratária	26	Sim	Sem grupo controle: Todos receberam RAP/RASUB	6	\geq 12 dentes PS>4mm e PI>6mm	IL- 6	↓ IL-6: 2.1 \pm 4.3 pg/mL para 0.9 \pm 0.0 pg/mL

IHO: instrução de higiene oral, **RAP:** raspagem supragengival, **RASUB:** raspagem subgengival, **ATB:** antibiótico; **C:** controle; **DM:** diabetes mellitus; **FMD:** full-mouth disinfection; **IL-6:** interleucina 6; **IP:** índice de placa; **DCV:** doença cardiovascular; **FIB:** fibrinogênio; **HbA1c:** hemoglobina glicada; **HOMA-IR:** modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; **FPG:** glicose em jejum; **LEUC:** leucócitos; **NI:** não informado; **NIC:** nível de inserção clínica; **RAP:** raspagem alisamento e polimento; **RASUB:** raspagem alisamento subgengival; **PCR:** proteína C-reativa; **PI:** perda de inserção; **PS:** profundidade de sondagem; **PL:** perfil lipídico; **T:** teste; **Tromb:** trombosmodulina; **TNF- α :** fator de necrose tumoral alfa; **TSE:** taxa de sedimentação do eritrócitos; **ULT:** ultrassom

Rastogi et al. (2012) realizaram um estudo piloto para avaliar a eficácia do tratamento periodontal não cirúrgico nos níveis séricos dos biomarcadores inflamatórios em pacientes com doença arterial coronariana. Um total de 20 pacientes foi incluído nesse estudo onde todos receberam tratamento periodontal. Os parâmetros clínicos periodontais utilizados foram profundidade de sondagem e sangramento subgengival. Os marcadores sistêmicos (PCR, TNF- α e a contagem de células brancas) foram avaliados antes e após 30 dias do tratamento. PCR e contagem de células brancas apresentaram reduções estatisticamente significantes, enquanto TNF- α não apresentou alterações significativas (RASTOGI et al., 2012).

Koppolu et al. (2013) avaliaram qual a influência da doença periodontal e do tratamento periodontal nos níveis séricos de PCR e TNF- α em pacientes com doença cardiovascular. Quarenta pacientes foram divididos aleatoriamente em um grupo controle (sem tratamento periodontal) e em um grupo teste (com tratamento periodontal). O estudo teve acompanhamento de 2 meses. Observaram que a diminuição da PCR e TNF- α aconteceu nos dois grupos, porém apenas no grupo teste obtiveram uma diferença estatisticamente significativa (KOPPOLU et al., 2013).

Vidal et al. (2013) realizaram um estudo piloto de intervenção em 26 pacientes portadores de hipertensão refratária e periodontite crônica, avaliando os efeitos da terapia periodontal não cirúrgica. Os níveis plasmáticos de PCR, fibrinogênio e IL-6, espessura arterial (EA) e massa ventricular esquerda (MVE) foram mensurados em 3 diferentes momentos (inicial, 3 meses após o exame inicial sem a realização de tratamento periodontal e 3 meses após a terapia periodontal). A terapia periodontal reduziu todos os marcadores cardiovasculares avaliados. Os autores concluíram que a terapia periodontal reduzira significativamente os níveis de PCR, IL-6, fibrinogênio,

pressão sanguínea, MVE e a espessura arterial, diminuindo o risco cardiovascular em pacientes com hipertensão refratária (VIDAL et al., 2013).

Dessa forma, pode-se perceber que os poucos estudos intervencionais tem demonstrado efeito redutor nestes marcadores após o tratamento periodontal em pacientes cardiopatas. Apesar disso, não existem estudos avaliando outras citocinas importantes para a cascata de eventos cardiovasculares, especificamente TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10.

PROPOSIÇÃO

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do tratamento periodontal em citocinas inflamatórias sistêmicas relacionados a aterogênese em pacientes com doença arterial coronariana crônica e com periodontite.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se por um ensaio controlado randomizado, em paralelo, cego para avaliação de desfechos. O mesmo vem sendo conduzido desde agosto de 2012. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (Anexo 1), e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos (Anexo 2). O protocolo de pesquisa deste estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* (NCT01609725) e publicado no *Trialsjournal.com* (Trials 2013 14:283) (SAFFI et al., 2013)

Participantes

Foram considerados elegíveis pacientes maiores de 35 anos de idade, com diagnóstico de doença arterial coronariana crônica (DAC) estável (evento ocorrido a mais de 6 meses) e periodontite crônica grave. Os pacientes são pertencentes a uma coorte em acompanhamento no ambulatório de cardiopatia isquêmica do HCPA. O diagnóstico de DAC foi definido pelo histórico clínico dos pacientes na ocorrência de pelo menos um episódio documentado de infarto agudo do miocárdio; revascularização percutânea/cirúrgica; cineangiocoronariografia com evidência de lesões $\geq 50\%$ em pelo menos uma artéria ou teste de isquemia positivo por método não invasivo (SBC, 2009). O diagnóstico de periodontite foi definido por uma adaptação dos critérios da Academia Americana de Periodontia e do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (AAP/CDC) (EKE et al., 2012). Periodontite grave foi definida pela presença de pelo menos dois dentes com profundidade de sondagem (PS) $\geq 5\text{mm}$ e perda de inserção (PI) $\geq 6\text{mm}$, com presença de sangramento subgengival (EKE et al., 2012). Além disso, os pacientes deveriam apresentar pelo menos 10 dentes presentes.

Foram excluídos os pacientes que receberam tratamento periodontal nos últimos seis meses e aqueles que utilizaram antibióticos ou anti-inflamatórios nos últimos três meses anteriores à entrada no estudo. Pacientes com síndrome coronariana aguda também não foram considerados elegíveis.

Intervenções

O tratamento periodontal foi realizado por dois periodontistas experientes (Ingrid Webb Josephson Ribeiro Sanada, Cássio Kampits), os quais não avaliaram os desfechos clínicos. O grupo teste recebeu tratamento periodontal intensivo. Neste grupo,

foi realizada inicialmente uma sessão de raspagem, alisamento e polimento supragengival (RAP) com orientação personalizada de higiene bucal. Em seguida, foram realizadas até quatro sessões de raspagem e alisamento radicular subgengival (RASUB) por quadrante, sob anestesia local, com curetas e limas periodontais, em um período de no máximo 14 dias, de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Os pacientes foram acompanhados através de consultas individualizadas de manutenção periodontal (remoção profissional de biofilme dental e reorientação de higiene bucal), a cada mês durante o seguimento de três meses.

O grupo controle consistiu de uma única sessão de profilaxia dentária consistindo de RAP e orientação de higiene bucal. Ao final do estudo, os pacientes do grupo controle receberão invariavelmente tratamento intensivo idêntico ao provido para o grupo teste.

Atenção cardiovascular

Todos os pacientes incluído no presente ensaio recebem cuidados cardiovasculares incluindo medicação e aconselhamento. Em relação à prescrição de medicamentos, o protocolo de atendimento cardiovascular no Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica inclui estatinas para a maioria dos pacientes. Quando indicados, os medicamentos hipoglicemiantes orais, insulina, ácido acetilsalicílico e anti-hipertensivos também são prescritos. O aconselhamento inclui principalmente a realização de exercício diário, cessação do hábito de fumar e terapia dietética.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra do presente estudo foi calculado considerando a proteína C reativa (PCR) como o desfecho primário. As citocinas sanguíneas avaliadas neste estudo foram consideradas desfechos secundários do estudo maior, caracterizando assim uma análise secundária.

O tamanho amostral foi estimado considerando mudanças na PCR de 1,5 mg/L (desvio-padrão=1,5) e 0,7 mg/L (desvio-padrão=0,7) nos grupos de tratamentos periodontais teste e controle, respectivamente (MONTEBUGNOLI et al., 2005). Aplicando valores de 5% e 20% para erros alpha e beta, respectivamente, foi estimado que 35 pacientes por grupo proveriam poder de 80% para o estudo. Esperando atrição ao longo do estudo de aproximadamente 10%, seriam incluídos 38 pacientes por grupo. Para a presente análise, os grupos teste e controle contaram com 42 e 39 pacientes.

Randomização e sigilo de alocação

Os pacientes foram alocados em grupos teste e controle através de randomização em blocos de 10. Um programa específico (*randomization.com*) para a alocação aleatória nos grupos teste e controle foi utilizado. Todo o procedimento de randomização da amostra foi realizado por um assistente externo ao estudo, garantindo sigilo de alocação dos pacientes utilizando códigos numéricos aos pacientes e envelopes opacos.

Exame periodontal

O exame clínico periodontal foi conduzido por um examinador calibrado para avaliar as condições periodontais de cada paciente e cego para o tipo de tratamento periodontal realizado. Foram utilizados espelho bucal e sonda periodontal manual milimetrada tipo *Williams*. Todos os dentes permanentes erupcionados, excluindo-se os terceiros molares, foram examinados em seis sítios por dente no início do estudo e após 3 meses do término do tratamento. Foram registrados os índices de placa visível (IPV) e sangramento gengival (ISG), recessão gengival, profundidade de sondagem (PS) e sangramento subgengival (SS). A perda de inserção clínica (PI) foi obtida pela soma de PS e recessão gengival.

Dados médicos, demográficos e comportamentais

No início do estudo, um questionário estruturado foi aplicado para todos os participantes para obtenção dos dados médicos, demográficos e comportamentais. As seguintes informações foram obtidas: idade, peso, altura, história atual e pregressa de DAC, comorbidades e tratamento farmacológico atual. Os dados demográficos incluíram situação socioeconômica e nível de escolaridade.

Classificou-se como paciente diabético aquele que referiu que tem a doença e/ou o diagnóstico estava descrito no prontuário e/ou fazia uso de medicação antidiabética (hipoglicemiante oral ou insulina). O uso de medicamentos foi definido a partir das prescrições registradas no prontuário médico de cada paciente. Para a caracterização do cuidado cardiovascular os pacientes foram classificados de acordo com metas terapêuticas da Sociedade Brasileira de Cardiologia definidas no guidelines de

prevenção secundária para pacientes com doenças coronarianas (SIMÃO et al., 2014). Ex-fumantes foram definidos pelo autorrelato de cessação de fumo há pelo menos um ano. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado através da divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m) [peso (kg)/ altura (m²)]. A pressão arterial foi verificada usando um esfigmomanômetro colocado no braço esquerdo, após o paciente permanecer sentado e descansado por 15 minutos.

Marcadores cardiovasculares sanguíneos

No início do estudo e após 3 meses do término do tratamento, foram coletados 15ml de sangue de cada participante, com 12h de jejum, de uma veia da região antecubital para a mensuração de marcadores de risco cardiovascular no sangue. Parte do sangue foi imediatamente levada para o laboratório do HCPA para a quantificação de PCR, perfil lipídico e glicêmico. Outra parte foi centrifugada em uma centrífuga refrigerada (ALC PK 120 R, ALC International, Milan, Italy) a 4°C e 4.000 rpm, durante 10 minutos. O soro foi congelado a -80°C em microtubos (*Eppendorfs*), devidamente identificados, para quantificação da concentração de citocinas inflamatórias.

Os marcadores de risco cardiovascular sanguíneos avaliados foram a proteína C reativa (PCR), hemoglobina glicada, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de alta e baixa densidade (HDL-C e LDL-C). Os valores obtidos para os marcadores cardiovasculares foram mensurados, registrados e classificados de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO et al., 2007; XAVIER et al., 2013)

TG, CT e HDL-C foram mensurados pelo método colorimétrico-enzimático automatizado (ADVIA 1800, Siemens, Germany). LDL-C foi calculado usando a fórmula de *Friedewald* [$LDL-C = CT - HDL-C - (TG/5)$]. O valor da hemoglobina glicada foi obtido por cromatografia (Merck-Hitachi L-9100, Merck, Germany). Para a determinação quantitativa da PCR ultra-sensível foi realizado o método imunoturbidimétrico com látex (CRP_2).

Citocinas

Os níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-6 , IL-8 , IL-10 , IFN- γ , e TNF- α foram medidos em uniplicata pela metodologia Luminex em combinação com o software 3.1 Xponent (Luminex Corp , Austin , TX , EUA). O painel Milliplex Map para citocinas e quimiocinas em humanos (HCYTOMAG - 60k , EMD Millipore, Saint Charles, EUA) foi utilizado seguindo as instruções do fabricante. Os resultados foram expressos como unidades da curva padrão em pg/mL. Todas as amostras foram analisadas ao mesmo tempo, em condições experimentais padronizados.

Em resumo, antes de iniciar o imuno-ensaio, as amostras foram descongeladas completamente, misturado por vórtex e centrifugadas a 1000g durante 10 minutos para remover partículas. Todos os reagentes foram pré-aquecidos à temperatura ambiente.

Uma alíquota de 200 μ l de solução tampão de lavagem foi adicionado a cada um dos 96 poços da placa, o qual foi então selado, misturado num agitador de placas durante 10 minutos à temperatura ambiente, vertido e batido sobre toalhas absorventes para decantar e remover o tampão de lavagem residual. Os poços da curva padrão e controle receberam 25 μ L de solução padrão e/ou controle. Os poços restantes receberam

25µL das amostras. Logo após, 25µL do *assay buffer* foram adicionados aos poços para completar 50µL/poço.

Cada frasco com o anticorpo foi sonificado por 30 segundos e agitado em vórtex durante 1 minuto. Depois 60 µL foram adicionados ao frasco de mistura para alcançar o volume final de 3 mL com diluente. Em seguida, 25 µL do diluente foram adicionados em cada poço. A placa foi selada e incubada por 18 horas com agitação constante a 4°C em uma placa de agitação.

A placa foi então cuidadosamente removida e feito uma dupla lavagem com a solução tampão. Uma alíquota de 25 µL de anticorpo de detecção foi adicionado a cada poço e incubado por 1 hora em temperatura ambiente com agitação constante em uma placa agitadora. Sem nenhuma lavagem adicional, 25 µL de estreptavidina foi adicionada a cada poço, seguida por outro período de incubação de 30 minutos com agitação em placa agitadora. Foi realizada nova lavagem dupla com solução tampão. Após, 150 µL do fluido *sheath fluid* foi adicionado em cada poço. As placas foram agitadas durante 5 minutos e foi realizada a leitura pelo Luminex .

A intensidade média de fluorescência foi analisada usando um método de ajuste de curva logística de cinco parâmetros para calcular as concentrações de citocinas nas amostras.

Reprodutibilidade dos examinadores

Antes da realização do estudo, o examinador periodontal realizou procedimento de calibragem com exames repetidos de PS e recessão gengival, com intervalo de uma hora, em 10 pacientes periodontais que não participaram do estudo. Os valores de

Kappa ponderado (considerando erro de $\pm 1\text{mm}$) para PS e PI foram de 0,91 e 0,88, respectivamente.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram comparadas no exame inicial entre os grupos usando testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. Já as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t para amostras independentes.

Médias para cada indivíduo de IPV, ISG e SS foram calculadas considerando todos os sítios de todos os dentes presentes. Para a análise de PS e PI, o pior sítio de cada dente foi utilizado para calcular as médias e o percentual de dentes com limiares $\geq 4\text{mm}$. Essas variáveis periodontais foram comparadas utilizando testes t para amostras independentes (inter-grupos) e dependentes (intra-grupos).

A concentração de citocinas foi considerada o desfecho primário do presente estudo. Essas variáveis apresentaram distribuição assimétrica e, portanto, testes não-paramétricos foram aplicados (teste de Mann-Whitney e Wilcoxon). Médias e desvio-padrão foram reportados para comparações com outros estudos da literatura, além de medianas e intervalo interquartil.

Um pacote estatístico (STATA versão 14) foi utilizado nas análises. Um valor de $p < 0,05$ bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

No total, 446 pacientes foram avaliados para elegibilidade, sendo que 263 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, 63 não quiseram participar do

estudo, 19 não compareceram na primeira avaliação periodontal e 11 apresentaram um novo evento agudo ou morte menos de 6 meses antes da randomização. Assim sendo, foram randomizados 90 pacientes, 45 em cada grupo. Destes, 2 pacientes em cada grupo desistiram de participar do estudo. No final de 3 meses de seguimento, 39 (87%) pacientes do grupo teste e 42 (93%) do grupo controle foram analisados (Figura 1).

Foi realizada uma análise de atrição dos nove pacientes perdidos após randomização (3 no grupo controle e 6 no grupo teste). Não foram observadas diferenças significativas em relação à idade, sexo, IMC, diabetes e uso de medicamentos.

A Tabela 1 mostra as características da amostra no início do estudo comparando os grupos controle e teste. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em todas as variáveis avaliadas. A média idade dos pacientes foi de 61,0 anos e 58,4 anos nos grupos controle e teste, respectivamente, sendo aproximadamente 30% e 20% deles do sexo masculino. A grande maioria dos pacientes nos dois grupos era não fumante ou ex-fumante, de cor da pele branca e com oito anos ou menos de estudo. Cerca de 40% e 36% dos pacientes do grupo controle e teste eram diabéticos, e os níveis de hemoglobina glicada em média estavam abaixo de 7%. Nos dois grupos cerca de 80% dos pacientes tiveram infarto agudo do miocárdio no passado. A maioria dos pacientes tinham sobrepeso ou eram obesos. Quase a totalidade dos pacientes utilizavam estatinas e ácido acetilsalicílico. Pressão arterial estava em média controlada nos dois grupos. Quanto a metas terapêuticas cardiovasculares, cerca de 80% dos pacientes estavam bem controlados para colesterol total e LDL-C. Já para HDL-C, 41,9% e 30,8% dos pacientes nos grupos controle e teste, respectivamente, estavam dentro da meta. Proteína C reativa abaixo de 3mg/dL foi observada em 24 e 22 pacientes do grupo controle e teste respectivamente.

Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à placa, gengivite, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica no início do estudo (Tabela 2). Houve diferença significativa no sangramento à sondagem entre os dois grupos no início do estudo, mas de baixa magnitude clínica. Ao final de 3 meses, o grupo teste apresentou condição periodontal significativamente melhor comparado ao grupo controle. Nos dois grupos houve redução significativa de placa visível e sangramento gengival após 3 meses, porém esta redução foi significativamente maior no grupo teste do que no controle. PS e PI não se alteraram nos pacientes do grupo controle ao longo do tempo. Diferentemente, PS e PI reduziram significativamente no grupo teste. Aos 3 meses, PS e PI foram significativamente menores no grupo teste do que no controle. Ambos os grupos reduziram significativamente SS após 3 meses, porém a redução foi de magnitude maior no grupo teste.

As mudanças nas concentrações de citocinas estão expressas na Tabela 3. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para IFN- γ , IL-10, IL-1 β e TNF- α . Ao final de 3 meses, o grupo teste apresentou significativamente menor concentração de IL-6 e IL-8 do que o grupo controle.

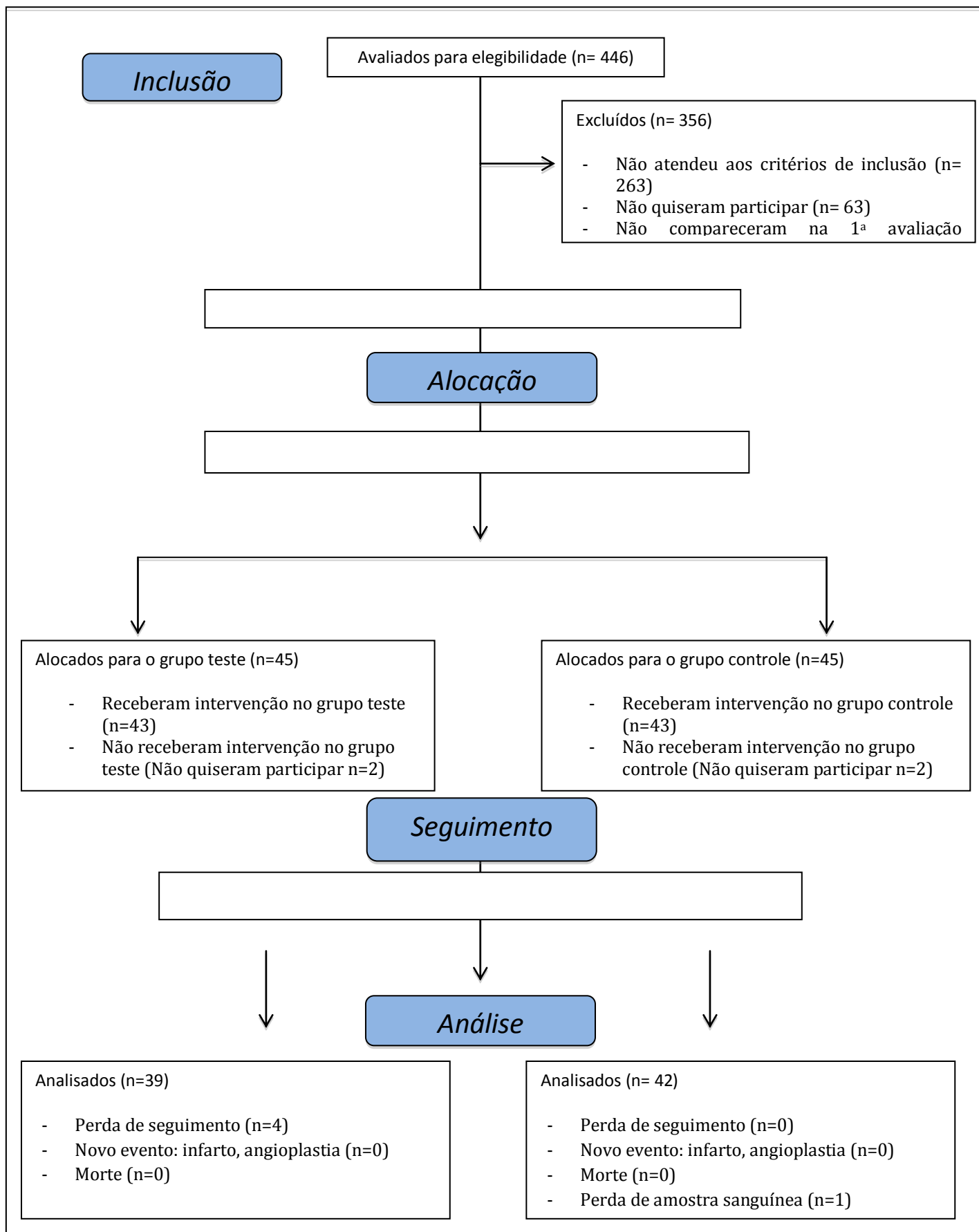


Figura 1. Diagrama de fluxo dos pacientes alocados (*Consolidated Standards of Reporting Trials-CONSORT*).

Tabela 1. Características da amostra no exame inicial de acordo com o grupo.

Variável*	Grupo controle (n=42)	Grupo teste (n=39)	p
Idade (média±DP)	61,0±8,46	58,4±9,2	0,18
Nº dentes	19,5±4,9	18,8±5,3	0,51
Sexo masculino (n/%)	13 (31,0)	8 (20,5)	0,32
Fumo			
Não fumante	12 (28,5)	13 (33,3)	
Ex-fumante	24 (57,1)	23 (59,0)	
Fumante	6 (14,3)	3 (7,7)	0,62
Cor da pele branca	31 (73,8)	28 (71,8)	1,00
Educação			
≤8 anos de estudo	27 (64,3)	23 (59,0)	
≥9 anos de estudo	15 (35,7)	16 (41,0)	0,65
Diabetes	18 (42,9)	17 (44,0)	1,00
Hemoglobina glicada (%)	6,57±1,76	6,97±2,11	0,35
História de infarto	34 (80,9)	32 (82,1)	1,00
Obesidade			
Sobrepeso	20 (47,6)	19 (48,7)	
Obeso	12 (28,5)	10 (25,6)	0,90
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	28,0±4,0	27,5±4,0	0,60
Uso de estatinas	41 (97,6)	37 (97,4)	1,00
Uso de AAS	39 (92,9)	37 (97,4)	0,61
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125,7±16,9	123,1±17,6	0,49
PCR <3 mg/dl	24 (57,1)	22 (56,4)	1,00
Metas terapêuticas			
Triglicerídeos <150mg/dl	26 (61,9)	19(48,7)	0,27
Colesterol total <200mg/dl	33 (78,5)	32 (82,1)	0,78
LDL-C <100mg/dl	35 (83,3)	32 (82,1)	1,00
HDL-C (homens ≥40mg/dl - mulheres ≥50mg/dl)	18 (42,8)	12 (30,8)	0,36
Hemoglobina glicada ≤7%	34 (80,9)	26 (66,7)	0,20
Índice de massa corporal (18,5-25 Kg/m ²)	10 (23,8)	10 (25,6)	0,95

*Variáveis expressas em média±desvio padrão ou números (%).

Tabela 2. Condição periodontal nos dois grupos experimentais ao longo do estudo.

	Inicial	3 meses	p*
Placa visível (%)			
Controle	75,5±15,7	50,0±20,6	<0,001
Teste	81,5±20,3	24,5±24,0	<0,001
p**	0,14	<0,001	
Sangramento gengival (%)			
Controle	49,0±24,9	28,3±18,7	<0,001
Teste	54,1±29,7	12,2±17,6	<0,001
p**	0,40	<0,001	
PS média (mm)			
Controle	4,10±0,7	4,13±0,9	0,74
Teste	4,42±0,8	3,17±0,6	<0,001
p**	0,07	<0,001	
PS ≥4mm (%)			
Controle	61,2±24,2	58,8±31,0	0,38
Teste	63,7±27,2	25,4±20,0	<0,001
p**	0,66	<0,001	
PI média (mm)			
Controle	6,43±1,5	6,43±1,6	0,99
Teste	6,84±1,7	5,75±1,4	<0,001
p**	0,25	0,04	
PI ≥4mm (%)			
Controle	92,5±10,9	91,9±11,9	0,64
Teste	94,5±12,9	85,3±18,7	<0,001
p**	0,46	0,05	
Sangramento subgengival (%)			
Controle	88,9±11,1	74,4±20,2	<0,001
Teste	93,9±9,4	30,2±32,1	<0,001
p**	0,03	<0,001	

*Comparação intra-grupo; **Comparação inter-grupos; P-valores dos testes t.

Tabela 3. Concentração plasmática de citocinas (pg/mL) ao longo do estudo nos grupos controle e teste (média±desvio-padrão / mediana e intervalo interquartil).

	Inicial		3 meses		p*
	média±DP	Mediana (IIQ)	média±DP	Mediana (IIQ)	
Interferon-γ					
Controle	15,28±29,88	4,99 (1,64 – 11,46)	23,85±44,74	5,61 (2,56 – 21,41)	0,20
Teste	12,34±36,37	3,56 (1,37 – 8,19)	20,51±58,75	4,42 (1,37 – 10,72)	0,80
p**		0,28		0,20	
Interleucina-10					
Controle	20,20±61,28	3,88 (0,05 – 7,62)	16,13±47,36	4,62 (0,13 – 9,67)	0,95
Teste	11,50±31,28	3,52 (0,54 – 5,69)	6,31±8,35	4,07 (1,24 – 8,14)	0,45
p**		0,86		0,97	
Interleucina-1β					
Controle	1,15±4,82	0,0 (0,0 – 0,94)	1,56±3,75	0,0 (0,0 – 0,82)	0,71
Teste	2,13±6,56	0,0 (0,0 – 0,60)	0,87±2,19	0,0 (0,0 – 0,60)	0,85
p**		0,79		0,59	
Interleucina-6					
Controle	8,73±17,65	2,35 (0,0 – 7,75)	11,87±30,47	1,97 (0,0 – 7,38)	0,53
Teste	6,20±17,90	0,29 (0,0 – 2,95)	4,11±11,50	0,61 (0,0 – 1,91)	0,70
p**		0,12		0,04	
Interleucina-8					
Controle	14,25±15,57	9,50 (6,25 – 16,99)	17,15±17,47	11,94(5,17 – 20,02)	0,57
Teste	14,18±18,20	8,66 (4,85 – 14,86)	11,12±11,86	7,28 (4,70 – 13,56)	0,05
p**		0,46		0,04	
Fator de necrose tumoral-α					
Controle	9,53±5,95	8,82 (4,97 – 11,82)	9,56±4,86	9,15 (6,02 – 11,89)	0,95
Teste	9,59±5,83	7,28 (6,04 – 13,25)	9,58±5,75	8,27 (5,29 – 13,13)	0,51
p**		0,69		0,68	

*Comparação intra-grupo (teste de Wilcoxon); **Comparação inter-grupos (teste de Mann-Whitney)

DISCUSSÃO

O presente ensaio controlado randomizado objetivou avaliar o impacto do tratamento periodontal em citocinas inflamatórias sistêmicas envolvidas na cascata de eventos aterogênicos em pacientes cardiopatas crônicos ao longo de 3 meses. O tratamento periodontal completo provido no grupo teste se demonstrou capaz de gerar níveis significativamente menores de IL-6 e IL-8 em comparação ao grupo controle ao final do acompanhamento dos pacientes.

É importante ressaltar a característica do presente estudo, que foi realizado em indivíduos participantes de uma coorte de acompanhamento de risco cardíaco. Nesse sentido, toda a interpretação de seus resultados deve levar este fato em consideração. Ademais, são indivíduos que já apresentaram algum evento cardiovascular maior. Assim, levando-se em consideração que a ocorrência prévia de evento cardiovascular maior é um preditor de futuro evento, a amostra incluída nesta pesquisa tem potencial importante de beneficiar-se de reduções de processo inflamatório.

No que se refere às citocinas que foram modificadas pelo tratamento periodontal, a IL-6 possui ação tanto na resposta imune inata como na adaptativa, sendo sintetizada por diferentes células como monócitos, fibroblastos e células endoteliais, por exemplo, em resposta a ação de microorganismos (YING OUYANG et al., 2011). A IL-6 normalmente é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes (GOMES; MACEDO NETO; BISPO, 2009). Está diretamente envolvida na regulação metabólica de substâncias de fase aguda como a PCR, um importante preditor de eventos cardiovasculares (DE MAAT; KLUFT, 2001). No processo de aterogênese, a IL-6 apresenta um papel importante na ruptura ou erosão da placa ateromatosa e tem seus valores séricos aumentados nesses eventos (SOUZA et

al., 2008). Esse aumento também pode estar relacionado ao aumento da PCR que tem seu efeito aterogênico mediado em parte pela síntese de IL-6 (LIBBY; LIBBY, 2012). No presente estudo, ao final de 3 meses, a concentração de IL-6 no grupo teste foi significativamente menor comparado ao grupo controle ($4,11 \pm 11,50$ pg/mL e $11,87 \pm 30,47$ pg/mL). A menor concentração de IL-6 no grupo teste aos 3 meses sugere os achados de PCR reportados neste estudo (MONTENEGRO, M.M. 2015) que também se demonstrou em menor concentração do que no grupo controle ao final do acompanhamento. Outros três estudos realizados com pacientes cardiopatas também observaram resultados semelhantes em relação à IL-6. No estudo de Higashi et al. (2009), a concentração de IL-6 se mostrou inalterada no grupo controle após 6 meses, enquanto o grupo teste apresentou uma redução estatisticamente significativa de $2,6 \pm 3,4$ ng/L para $1,6 \pm 2,6$ ng/L (HIGASHI et al., 2009). O estudo de Higashi et al (2008) mostrou a mesma redução desta citocina em indivíduos hipertensos após 6 meses de acompanhamento (HIGASHI et al., 2008). Vidal et al. (2009) também mostraram redução significativa, após 6 meses, no grupo teste de $24,4 \pm 69,5$ pg/mL para $10,0 \pm 25,8$ pg/mL, enquanto o grupo controle mostrou um aumento estatisticamente significativo de $7,0 \pm 15,9$ pg/mL para $24,9 \pm 69,4$ pg/mL (VIDAL et al., 2009). Em um outro estudo, Vidal et al. (2013) avaliaram a IL-6 seis meses após a terapia periodontal e mostrou uma redução significativa de $2,1 \pm 4,3$ pg/mL para $0,9 \pm 0,0$ pg/mL em todos os participantes de um estudo de braço único (VIDAL et al., 2013).

Alguns estudos em pacientes sistemicamente saudáveis também demonstraram resultados semelhantes de menores concentrações de IL-6 após tratamento periodontal. D'Aiuto et al (2004) demonstraram redução significativa 2 e 6 meses após a intervenção periodontal. A diferença média da concentração entre tempo inicial e 2 meses foi de $0,18$ ng/L ($0,02-0,44$ 95% CI) e de $0,22$ ng/L ($0,06-0,44$ 95% CI) entre a avaliação

inicial e 6 meses (D'AIUTO et al., 2004). Elter et al (2005) um mês após o tratamento periodontal de 22 indivíduos mostrou reduções nas concentrações de IL-6 de 2.1 ± 1.3 pg/mL para 1.5 ± 1.0 pg/mL, estatisticamente significativa (ELTER et al., 2005). O estudo de Higashi et al (2008) mostrou a mesma redução desta citocina em indivíduos saudáveis após 6 meses de acompanhamento (HIGASHI et al., 2008).

Por outro lado, alguns estudos não conseguiram mostrar o efeito do tratamento periodontal nos níveis séricos de IL-6 (IDE et al., 2003; YAMAZAKI et al., 2005) 6 semanas e 3 meses após o tratamento periodontal, respectivamente. Yamazaki et al (2005) no grupo controle, sem doença periodontal, apresentaram concentração de 0,56 pg/mL e, no grupo teste com doença periodontal, uma mudança de 0,70 pg/mL para 0,69 pg/mL sem diferença estatisticamente significativa após o tratamento periodontal (YAMAZAKI et al., 2005). Ide et al (2003) avaliou 39 indivíduos com periodontite moderada a avançada e mostrou concentrações iniciais de 0.91 pg/mL (0.70–1.81) no controle e 1.56 pg/mL (1.07–2.14) no teste, e após três meses 0.94 pg/mL (0.76–1.72) e 1.96 pg/mL (0.90–3.29) respectivamente (IDE et al., 2003). Estes estudos necessitam ter sua interpretação relativizada em relação ao presente trabalho uma vez que foram realizado em indivíduos sistemicamente saudáveis.

IL-8 é uma citocina pró-inflamatória produzida por diferentes tipos de células envolvidos na aterosclerose, incluindo células endoteliais, monócitos e células do músculo liso vascular (D'AIUTO; ORLANDI; GUNSOLLEY, 2013). O papel da IL-8 na aterosclerose se dá através dos seus efeitos quimiotáticos e mitogênicos sobre as células de músculo liso vascular (YUE et al., 1994). Além disso, a IL - 8 desempenha um papel importante na infiltração de monócitos no espaço subendotelial, o que constitui um passo crucial nos estágios iniciais da aterosclerose (D'AIUTO; ORLANDI;

GUNSOLLEY, 2013). Ressalte-se que estudos que avaliaram efeitos de terapia periodontal sobre IL-8 são escassos na literatura.

No presente estudo houve uma diminuição nos níveis de IL-8 no grupo que recebeu tratamento periodontal completo após 3 meses e a diferença entre os grupos controle e teste aos 3 meses também foi estatisticamente significante. As concentrações foram de $14,18 \pm 18,20$ pg/mL para $11,12 \pm 11,86$ pg/mL no grupo teste e de $14,25 \pm 15,57$ pg/mL para $17,15 \pm 17,47$ pg/mL no grupo controle.

Até o presente momento, foram encontrados poucos estudos que avaliaram IL-8 no sangue. Behle et al 2009 avaliaram diversas citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, and TNF- α .) em indivíduos com doença periodontal. Quanto a IL-8, no tempo inicial a concentração foi de $12 \pm 2,1$ pg/mL e passou para $15,6 \pm 4,4$ pg/mL no final do tratamento e para $14,1 \pm 4,9$ pg/mL quatro semanas após o tratamento periodontal, sem diferenças estatisticamente significantes ao longo do tempo (BEHLE et al., 2009). Fokkema et al em 2003 realizaram um estudo que avaliou os níveis séricos ao longo de três anos de diversas citocinas após a extração de todos os dentes de um indivíduo com doença periodontal avançada generalizada. A IL-8, assim como proteína quimiotática de macrófago (MCP) -1, mostraram uma redução contínua significativa ao longo dos anos, ao passo que nenhuma alteração foi observada para as outras citocinas, quimiocinas e prostaglandina E2 (FOKKEMA et al., 2003). Forner et al (2006) após avaliação de amostras de sangue 8 horas após tratamento periodontal em indivíduos com periodontite mostraram redução significativa da IL-8 ($p= 0,02$) e aumento nos níveis de IL-6 ($p<0,001$). Nenhuma mudança foi detectada nos níveis plasmáticos de IL - 1B, TNF-a , IL-10 e IL - 12 (FORNER et al., 2006). As análises destes estudos necessitam ser avaliadas em perspectiva do tempo de acompanhamento.

O impacto da terapia periodontal tem potencial de alterar o estado inflamatório já em períodos curtos de avaliação. Por outro lado, os resultados em prazos mais longos são provavelmente vinculados às estratégias de manutenção e não especificamente da terapia periodontal.

Um fato muito importante no acompanhamento longitudinal de indivíduos portadores de doenças cardiovasculares vincula-se ao seu prognóstico, especialmente na prevenção de novos eventos. Nesse sentido, os resultados de redução de estado inflamatório dos pacientes, para que impacte no prognóstico, necessitam ser mantidos. Sabe-se que a IL-6 e a IL-8, que foram modificadas em resposta à abordagem terapêutica periodontal no presente estudo, constituem-se em importantes fatores de prognóstico para doenças cardiovasculares (AZEVEDO et al., 2006; XIAOYONG; SHUREN; JUNYONG, 2003). Isso se dá frente ao seu papel no processo de aterogênese. Assim, supõe-se que as alterações observadas no presente estudo têm potencial de diminuir o risco cardíaco, o que, especificamente no tipo de indivíduos incluídos nesta pesquisa, tem impacto ainda maior. É importante ressaltar que os indivíduos participantes encontram-se em acompanhamento por diferentes profissionais da saúde, com práticas preventivas sabidamente eficazes na contemporaneidade. Entretanto, essas referidas práticas não têm potencial resolutivo integral, restando espaço para medidas adicionais. Ressalte-se que os eventos que se está buscando reduzir são altamente impactantes, inclusive letais. Assim o tratamento periodontal, tendo em vista os resultados aqui encontrados, tem potencial de ser considerado como um fator de prognóstico modificando o curso da doença cardíaca pré-existente.

No plano metodológico, a análise de citocinas merece algumas considerações especiais. Estudos prévios avaliaram citocinas de forma isolada, principalmente através

de análises utilizando o método Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) enquanto que no presente estudo os biomarcadores foram avaliados pela plataforma multiplex, sendo possível realizar a detecção de várias citocinas de forma simultânea, sendo elas: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TGF- α e TNF α . Essa análise permite rapidez, reprodutibilidade e precisão na quantificação dos biomarcadores sanguíneos, além da capacidade de entendimento de outras citocinas que poderiam ter papel importante no processo de aterogênese. Cabe salientar, também, que a magnitude das mudanças observadas em IL-6 e IL-8 nos diferentes estudos é bastante variável em comparação com o presente ensaio controlado, o que pode ser explicado em parte pelas técnicas de mensuração utilizadas, características cardiovasculares das amostras e da resposta ao tratamento obtida. O presente estudo é o único até o momento a utilizar a tecnologia multiplex para a mensuração das citocinas avaliadas.

Os resultados desta pesquisa mostram que não foram observadas diferenças significativas em outras citocinas que não IL-6 e IL-8. Isso pode ter relação com o fato de que, algumas delas já apresentavam valores iniciais relativamente baixos. Uma possível explicação para estes valores vincula-se a todas as estratégias utilizadas para reduzir risco cardíaco nesta coorte, que incluem aconselhamento de dieta, exercícios físicos, cessação de tabagismo e adoção de estilo de vida saudável. Nesse contexto, fica difícil detectar o real impacto do tratamento periodontal nas mudanças desses marcadores.

O presente estudo apresenta vantagens e limitações. Trata-se de um estudo com grande potencial em termos de extrapolação para indivíduos que já experienciaram eventos cardíacos maiores. No plano da validade interna, utilizou-se uma metodologia adequada, realizando exames periodontais completos de todos os pacientes, em seis sítios por dente, realizando randomização dos pacientes e cegamento do avaliador

clínico, além de análise de uma gama maior de citocinas inflamatórias. A análise foi controlada para variáveis confundidoras, igualmente distribuídas nos grupos teste e controle. Em termos de limitação, merece destaque o fato da análise de biomarcadores ser uma análise secundária, sendo o desfecho principal a PCR. Assim o cálculo amostral baseou-se no desfecho principal. Tradicionalmente estudos dessa natureza não valem-se de dados de análises de citocinas para fins de estimativas amostrais. Isso tem relação com a variabilidade dos dados advindos de citocinas. Entretanto, mesmo com essa limitação, observaram-se diferenças significativas em IL-6 e IL-8. As demais análises realizadas (que não atingiram significância) necessitam ser cuidadosamente interpretadas, sem serem totalmente desconsideradas. Nesse sentido, os resultados aqui encontrados são desafiadores e devem ser considerados no contexto da análise de risco cardíaco em avaliações futuras.

CONCLUSÃO

O tratamento periodontal foi capaz de modificar marcadores inflamatórios de pacientes com doença arterial coronariana crônica que estão em acompanhamento cardiológico no que se refere à concentração de IL-6 e IL-8. Estes achados destacam o potencial que o tratamento periodontal tem para redução do risco de eventos cardiovasculares secundários e põe em perspectiva a doença periodontal como fator de prognóstico para as doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

AINAMO, J. ;BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* v. 25, n.4, p. 229 – 235, 1975

ALBANDAR, J. M. Periodontal diseases in North America. v. 29, p. 31–69, 2002a.

ALBANDAR, J. M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. v. 29, p. 177–206, 2002b.

ALBANDAR, J. M.; BRUNELLE, J. A.; KINGMAN, A. Destructive Periodontal Disease in Adults 30 Years of Age and Older in the United. n. January, p. 13–29, 1999.

ANDRUKHOV, O. et al. Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load. n. June, p. 885–892, 2011.

APOSTOLAKIS, S. et al. Interleukin 8 and cardiovascular disease. p. 353–360, 2009.

ARMITAGE, G. C. Periodontal diagnoses and classi @ cation of periodontal diseases. v. 34, p. 9–21, 2004.

ASADULLAH, K.; STERRY, W.; VOLK, H. D. Interleukin-10 Therapy — Review of a New Approach. v. 55, n. 2, p. 241–269, 2003.

AZAMBUJA, M. I. R. et al. Artigo Original Impacto Econômico dos Casos de Doença Cardiovascular Grave no Brasil : uma Estimativa Baseada em Dados Secundários. p. 163–171, 2008.

AZEVEDO, E. et al. Valor prognóstico da interleucina-6 na evolução de pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento de segmento ST. 2006.

BAHEKAR, A. A. et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis : A meta-analysis. 2007.

BECK, J.D. et al. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 127–141, 1998.

- BEHLE, J. H. et al. HETEROGENEITY OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSES TO PERIODONTAL THERAPY. v. 36, n. 4, p. 287–294, 2009.
- BLAIZOT, A. et al. Periodontal diseases and cardiovascular events : meta- analysis of observational studies. p. 197–209, 2009.
- BRAUNWALD, E.; ANTMAN E.M. Evidence-based coronary care. **Ann Inter Med.** v. 126, n.7, p. 551-53, 1997.
- BUHLIN, K. et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. p. 541–549, 2009.
- CHEN, G.; HEMMELGARN, B.; ALHAIDER, S. Meta-Analysis of Adverse Cardiovascular Outcomes Associated With Antecedent Hypertension After Myocardial Infarction. 2009.
- D'AIUTO, F. et al. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? **Journal of clinical periodontology**, v. 31, n. 5, p. 402–11, 2004.
- D'AIUTO, F. et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. **Am Heart J**, v. 151, n. 5, p. 977–984, 2006.
- D'AIUTO, F. The new era of “perio-focal infection”. **Oral Diseases**, v. 13, n. 6, p. 507, 2007.
- D'AIUTO, F.; ORLANDI, M.; GUNSOLLEY, J. C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. **Journal of periodontology**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S85–S105, 2013.
- DE MAAT, M. P.; KLUFT, C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. **Italian Heart Journal** v. 2, p.189–195, 2001.
- DHADSE, P.; GATTANI, D.; MISHRA, R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease : How far we have come in last two decades ? v. 14, n. 3, 2010.

- EKE, P. I. et al. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. p. 1–10, 2012.
- ELTER, J. R. et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function : A pilot trial. 2005.
- FLORES, M. F. et al. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. **Journal of periodontology**, v. 85, n. 4, p. 545–53, 2014.
- FOKKEMA, S. J. et al. Long-term effect of full-mouth tooth extraction on the responsiveness of peripheral blood monocytes. **Journal of clinical periodontology**, v. 30, n. 8, p. 756–60, 2003.
- FORNER, L. et al. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. **Journal of clinical periodontology**, v. 33, n. 10, p. 724–9, 2006.
- FRUCHART, J. C. et al. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. 2004.
- GOMES, M. A. M.; MACEDO NETO, C. N.; BISPO, I. G. A. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. **Rev SOCERJ**, v. 22, n. 6, p. 398–403, 2009.
- GOMES-FILHO, I. S. et al. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. n. July, p. 969–978, 2011.
- GORSKA, R. et al. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. n. March, p. 1046–1052, 2003.
- GROYER, E. et al. L'. 2006.
- HARASZTHY, V. I. et al. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. v. 71, n. 10, 2000.

HENNEKENS CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998;97(11):1095-102.

HIGASHI, Y. et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. **Hypertension**, v. 51, p. 446–453, 2008.

HIGASHI, Y. et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 206, n. 2, p. 604–610, 2009.

HUPP, J. R. Ischemic Heart Disease : Dental Management Considerations. v. 50, p. 483–491, 2006.

IDE, M. et al. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. **Journal of clinical periodontology**, v. 30, n. 4, p. 334–340, 2003.

IWATA, H.; NAGAI, R. Novel Immune Signals and Atherosclerosis. p. 484–490, 2012.

KARNOUTSOS, K. et al. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease : The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies. p. 144–149, 2008.

KHADER, Y. S.; ALBASHAIREH, Z. .; ALOMARI, M. . Periodontal Diseases and the Risk of Coronary Heart and Cerebrovascular Diseases: A Meta-Analysis. **J Periodontol**, v. 75, n. 8, 2004.

KOPPOLU, P. et al. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. **Pan African Medical Journal**, v. 15, p. 1–10, 2013.

KRIS-ETHERTON, P. M. et al. BIOACTIVE COMPOUNDS IN NUTRITION AND HEALTH -RESEARCH METHODOLOGIES FOR ESTABLISHING BIOLOGICAL FUNCTION : The Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Flavonoids on Atherosclerosis. 2004.

- L-T, H. et al. Interleukin-1 b , clinical parameters and matched changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. 2003.
- LI, C. et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. n. 8, 2014.
- LI, X.; TSE, H. F.; JIN, L. J. Novel Endothelial Biomarkers : Implications for Periodontal Disease and CVD. 2011.
- LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, 2002.
- LIBBY, P.; LIBBY, P. History of Discovery Inflammation in Atherosclerosis. p. 2045–2051, 2012.
- LOCKHART, P. B. et al. Valvular Heart Disease Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. 2008.
- LOCKHART, P. B. et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis–related bacteremia. v. 140, n. 10, p. 1238–1244, 2009.
- LOCKHART, P. B. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease : Does the Evidence Support an Independent Association ? p. 2520–2545, 2012.
- LOOS, B. G. et al. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. v. 71, n. 10, p. 20–26, 2000.
- LOWE, G.DO. The Relationship Between Infection , Inflammation , and Cardiovascular Disease : An Overview. **Ann Periodontol** v.6, p. 1–8, 2001.
- MARCACCINI, A. M. et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. **J Periodontol**, v. 80, n. 4, p. 594–602, 2009.
- MATSUURA, E. et al. Autoimmunity , Infectious Immunity , and Atherosclerosis. p. 714–721, 2009.

- MATTILA, K. J. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. v. 298, n. March, p. 779–781, 1989.
- MONTEBUGNOLI, L. et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. p. 188–192, 2005.
- MONTEIRO, M. et al. in Periodontitis. v. 80, n. 3, 2009.
- MÁRLON MUNHOZ MONTENEGRO. Efeito do tratamento periodontal na proteína C-reativa, hemoglobina glicada e perfil lipídico em pacientes com doença arterial coronariana: ensaio clínico randomizado. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2015.
- MOORE, K. W. et al. I NTERLEUKIN -10 AND THE I NTERLEUKIN -10. v. 1, p. 683–765, 2001.
- OFFENBACHER, S. et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 2, p. 190–201, 2009.
- OPPERMANN, R. V. et al. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. v. 67, p. 13–33, 2015.
- POTTEAUX, S. et al. Leukocyte-Derived Interleukin 10 Is Required for Protection Against Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor Knockout Mice. 2004.
- RASTOGI, P. et al. Assessment of the effect of periodontal treatment in patients with coronary artery disease : A pilot survey. **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 3, n. 2, p. 124, 2012.
- RENVERT, S. et al. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. **J Periodontol**, v. 80, n. 6, p. 892–900, 2009.

- ROSS, R. *ATHEROSCLEROSIS — AN INFLAMMATORY DISEASE*. v. 340, p. 115–126, 1999.
- ROSS, R.; GLOMSET, J. A. *Atherosclerosis and the Arterial Smooth Muscle Cell*. v. 1970, 1973.
- S-J, J. et al. Number of teeth , C-reactive protein , fibrinogen and cardiovascular mortality : a 15-year follow-up study in a Finnish cohort. p. 131–140, 2014.
- SAFFI, M. A. L. et al. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein , endothelial function , lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease : study protocol for a randomized controlled trial. p. 1–7, 2013.
- SBC. *Diretrizes*. v. 93, p. 179–264, 2009.
- SCANNAPIECO, F. A.; BUSH, R. B.; PAJU, S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. **Ann Periodontol**, v. 8, n. 1, p. 70–78, 2003.
- SIMÃO, A. F. et al. Special Article I Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology – Executive Summary. p. 420–431, 2014.
- SOUZA, J. R. M. et al. Níveis Séricos de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-18 (IL-18) e Proteína C Reativa (PCR) na Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do ST em Pacientes com Diabetes Tipo 2. v. 6, p. 94–99, 2008.
- SPOSITO, A. C. et al. Diretriz IV Diretriz Brasileira Sobre IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. p. 2–19, 2007.
- SUSIN, C. et al. Periodontal Attachment Loss in an Urban Population of Brazilian Adults : Effect. n. July, p. 1033–1041, 2004.
- TEEUW, W. J. et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 41, n. 1, p. 70–79, 2014.

TELES, R.; WANG, C. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. p. 450–461, 2011.

VIDAL, F. et al. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 5, p. 786–91, 2009.

VIDAL, F. et al. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 7, p. 681–687, 2013.

WONG, B. W. et al. The Biological Role of Inflammation in Atherosclerosis. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 28, n. 6, p. 631–641, 2012.

XAVIER, H. . et al. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. 2013.

XIAOYONG, Q. I.; SHUREN, L. I.; JUNYONG, L. I. The Prognostic Value of IL-8 for Cardiac Events and Restenosis in Patients with Coronary Heart Diseases After Percutaneous Coronary Intervention. p. 623–632, 2003.

YAMAZAKI, K. et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. **Journal of periodontal research**, v. 40, n. 1, p. 53–8, 2005.

YING OUYANG, X. et al. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. v. 56, p. 227–257, 2011.

YUE, T. et al. Interleukin-8. A mitogen and chemoattractant for vascular smooth muscle cells. p. 1–7, 1994.

ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



U F R G S

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs

**CARTA DE APROVAÇÃO****Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs analisou o projeto:****Número:** 18341**Título:** ESTUDOS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA
CARDIOVASCULAR**Pesquisadores:****Equipe UFRGS:**

CASSIANO KUCHENBECKER ROSING - coordenador desde 01/06/2010
ALEX NOGUEIRA HAAS - coordenador desde 01/06/2010
CARISI ANNE POLANCZYK - pesquisador desde 01/06/2010
MARIANA VARGAS FURTADO - Aluno de Doutorado desde 01/06/2010
Márlon Munhoz Montenegro - Aluno de Mestrado desde 01/06/2010
Manuela Furtado Flores - Aluno de Mestrado desde 01/06/2010

**Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs aprovou o mesmo, em reunião realizada em
16/09/2010 - Sala de Reuniões do Gabinete do Reitor (Ex Salão Vermelho) - Prédio Reitoria, 6º
andar, por estar adequado ética e metodologicamente e de acordo com a Resolução 196/96 e
complementares do Conselho Nacional de Saúde.**

Porto Alegre, Quinta-Feira, 16 de Setembro de 2010


JOSE ARTUR BOGO CHIES
Coordenador da comissão de ética

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro participante,

Estamos realizando um estudo para avaliar a relação entre doenças de gengiva e do coração. O estudo está sendo realizado por professores e pesquisadores das Faculdade de Odontologia e de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em conjunto com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As pessoas a participarem do estudo são aqueles pacientes que estão em acompanhamento no Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica Crônica.

Durante a pesquisa, serão realizados exames bucais avaliando a presença de doenças de gengiva. Além disso, será realizada uma entrevista sobre dados pessoais, socioeconômicos e comportamentais. Estes dados serão cruzados com os dados médicos presentes no prontuário do Ambulatório CPI onde você é atendido para seu problema cardíaco.

Juntamente com os exames clínicos bucais serão realizados exames laboratoriais comumente utilizados para a avaliação de substâncias relacionadas a doenças cardíacas. Será feita a coleta de 15mL de sangue para a avaliação de colesterol, HDL/LDL, triglicerídeos, proteína C-reativa, hemoglobina glicada e glicemia em jejum. Essa coleta de sangue será realizada após os exames bucais.

Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo são aqueles decorrentes da realização de um exame bucal e da coleta de sangue. Todas as medidas de biossegurança necessárias tais como uso de materiais

descartáveis e instrumentais esterilizados, serão adotadas. Adicionalmente toda e qualquer ocorrência durante o tratamento estará sendo avaliada.

Os benefícios relacionados à participação neste estudo são o diagnóstico de problemas de gengiva, bem como encaminhamento para o tratamento de outras condições bucais, quando necessário. Fica ainda assegurado o direito ao sigilo de todas informações coletadas, não sendo permitido acesso por outra pessoa que não o próprio participante ou responsável.

Fica, ainda, assegurada a liberdade dos participantes de recusarem-se a participar ou retirarem-se do estudo a qualquer momento que desejarem, sem que isso traga prejuízos na assistência médica. A continuidade do tratamento da doença gengival será garantida mesmo que os participantes desejem se retirar do estudo.

Toda e qualquer dúvida no decorrer do estudo poderá ser esclarecida pelos envolvidos nesta pesquisa através dos telefones (51) 3308.5318 e (51) 9122.2377. Os pesquisadores Cassiano Rösing, Alex Haas e Carisi Polanczyk estarão sempre a disposição para esclarecimentos. Possíveis problemas podem ser reportados diretamente ao Comitê de Ética Central da UFRGS 3308.3629 ou Comitê de Ética do HCPA 33597640.

Eu, _____ (participante), declaro que fui informado dos objetivos e procedimentos que serão realizados nesta pesquisa,

bem como sei dos meus direitos e dos deveres dos pesquisadores. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste Termo.

Participante/RG:

Porto Alegre, _____ de _____ de 201__.

Pesquisador

Porto Alegre, _____ de _____ de 201__.

ANEXO 3– ENTREVISTA

Data / / 20 Setor censitário REGISTRO Nº

Entrevistador Outro.....

DADOS PESSOAIS

1.1. Nome..... 1.2. Endereço.....

1.3. Telefone res. ()..... 1.4. Telefone cel. ()..... 1.5. E-mail.....

1.6. Contato familiar..... 1.7. Telefone res. ()..... 1.8. Telefone cel. ().....

1.9. Sexo 1 Masculino 2 Feminino 1.10. Data de nascimento / / 19

1.11. Idade anos 1.12. Raça 1 Branca 2 Negra/Preta 3 Parda/Mulata 4 Amarela 5 Indígena

1.13. Estado civil 1 Solteiro(a) 2 Casado(a)/União estável 3 Divorciado(a) 4 Viúvo(a) 5 Outro.....

CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA

2.1. Você é alfabetizado(a)? 1 Sim 2 Não

2.2. Você estudou até: 1 Nunca estudou 2 1ª a 4ª série do 1º grau 3 5ª a 8ª série do 1º grau 4 2º grau incompleto
 5 2º grau completo 6 3º grau incompleto 7 3º grau completo 8 Pós-graduação

2.3. Quantas pessoas, incluindo você, residem nesta casa? 2.4. Acima de 35 anos?

2.5. Quantos cômodos estão servindo permanentemente de dormitório para os moradores desta casa?

Quantos...você possui? (Não possui = 0 / 1 / 2 / 3 / 4 ou mais = 4)

2.6. Aspiradores de pó	2.12. Máquinas de lavar roupas
2.7. Automóveis	2.13. Microondas
2.8. Banheiros	2.14. Rádios
2.9. Computadores	2.15. Refrigeradores
2.10. Empregadas (pagamento mensal)	2.16. Televisores coloridos
2.11. Freezer (considerar um refrigerador duplex)	2.17. Videocassetes / DVDs

2.18. No mês passado, quanto receberam, em reais, juntas, todas as pessoas que moram na sua casa?

1 Até 250 2 251 a 480 3 481 a 1500 4 1501 a 2500 5 2501 a 4500 6 4501 a 9500 7 Mais de 9500 8 Não sabe
 9 Não respondeu

HISTÓRIA MÉDICA

Você apresenta alguma das seguintes doenças? (Sim = 1 / Não = 2 / Não sabe = 3)

3.1. Artrite reumatóide	3.3. Osteoporose	3.5. Doença cardíaca ou arterial
3.2. Diabetes	3.4. Refluxo gástrico	

3.6. Você está usando alguma medicação? 1 Sim 2 Não

3.7. Qual?.....

3.8. Você tem amigdalite? 1 Nunca 2 Menos de uma vez por ano 3 Uma vez por ano 4 Mais de uma vez por ano

FATORES COMPORTAMENTAIS

4.1. Você fuma atualmente? 1 Sim 2 Não

4.2. Quantos cigarros por dia? 4.3. Há quantos anos?

4.4. Você fumou anteriormente? 1 Sim 2 Não 4.5. Quantos cigarros por dia?

4.7. Há quantos anos você parou de fumar? 4.6. Por quantos anos?

4.8. Você toma chimarrão: 1 Nunca 2 Raramente 3 Algumas vezes 4 Frequentemente

4.9. Você ingere bebidas alcoólicas: 1 Nunca 2 Raramente 3 Às vezes 4 Frequentemente

4.10. Qual tipo? 1 Nenhum 2 Cerveja 3 Cachaça 4 Vinho 5 Outro.....

4.11. Quantas doses/copo você ingere por semana?

4.12. Você costuma apertar ou ranger os dentes? 1 Sim 2 Não 3 Não sabe

HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL

5.1. Com que frequência você escova seus dentes?

1 Nunca escova 2 Menos de uma vez por dia 3 Uma vez por dia 4 Duas vezes por dia 5 Três vezes ou mais por dia

5.2. Qual tipo de escova você usa? 1 Não usa escova 2 Macia 3 Média 4 Dura 5 Não sabe

5.3. Você divide a escova com alguém? 1 Sim 2 Não

5.4. Com que frequência você limpa entre seus dentes?

1 Nunca limpa 2 Menos de uma vez por dia 3 Uma vez por dia 4 Duas vezes por dia 5 Três vezes ou mais por dia

5.5. O que você usa para limpar entre seus dentes?

1 Nada 2 Palito de dentes 3 Fio dental 4 Outro.....

5.6. Com que frequência você limpa a língua?

1 Nunca limpa 2 Menos de uma vez por dia 3 Uma vez por dia 4 Duas vezes por dia 5 Três vezes ou mais por dia

5.7. O que você usa para limpar a língua?

1 Nada 2 Cerdas da escova 3 Dorso da escova 4 Limpador de língua 5 Outro.....

5.8. Com que frequência você usa produto para bochecho?

1 Nunca usa 2 Menos de uma vez por dia 3 Uma vez por dia 4 Duas vezes por dia 5 Três vezes ou mais por dia

5.9. Há quantos anos?

5.10. Qual produto você usa?

1 Nenhum 2 Cepacol 3 Listerine 4 Malva 5 Plax 6 Oral-B 7 Outro.....

5.11. O produto apresenta álcool? 1 Não usa 2 Sim 3 Não 4 Não sabe

5.12. Você usa o produto para:

1 Não usa 2 Manter dentes limpos 3 Reduzir sangramento gengival 4 Clarear dentes 5 Manter hálito fresco

HALITOSE

6.1. Você sente mau hálito, mau cheiro ou gosto ruim na boca? 1 Nunca 2 Raramente 3 Algumas vezes 4 Sempre

6.2. Em que momento do dia? 1 Não sente 2 Manhã 3 Tarde 4 Noite 5 Todo o dia

6.3. Você foi avisado por alguma pessoa que você tem mau hálito? 1 Sim 2 Não

6.4. Por quem? 1 Ninguém 2 Companheiro(a) 3 Familiar 4 Amigo(a) 5 Dentista

6.5. Das pessoas que vivem na sua casa, quantas você diria que usualmente possuem mau hálito?

6.6. Você sente a boca seca? 1 Nunca 2 Raramente 3 Algumas vezes 4 Sempre

HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA

7.1. Com que frequência você tem dentes sensíveis? 1 Nunca 2 Raramente 3 Algumas vezes 4 Sempre

7.2. Em qual situação que é mais frequente? 1 Nunca 2 Quente 3 Doce 4 Ao toque ou ao escovar 5 Ao mastigar

7.3. Considerando 0 a ausência de dor e 10 a maior dor que você já sentiu, de 0 a 10, qual a intensidade da sensibilidade que você sente nos seus dentes?

7.4. No último mês, você se sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento por causa dos dentes sensíveis?

1 Nunca 2 Raramente 3 Algumas vezes 4 Repetidamente 5 Sempre

7.5. No último mês, você se sentiu estressado(a)/nervoso(a) por causa dos dentes sensíveis?

1 Nunca 2 Raramente 3 Algumas vezes 4 Repetidamente 5 Sempre

7.6. Você já usou/está usando pasta de dente para dentes sensíveis? 1 Sim 2 Não

ACESSO A SERVIÇOS ODONTOLÓGICOS

8.1. Você tem ido ao dentista nos últimos 3 anos:

1 Não tem ido 2 Quando tem dor, um dente quebrado ou outra urgência 3 Para revisar e evitar problemas futuros

8.2. De quanto em quanto tempo?

8.3. Onde foi a sua última consulta?

1 Serviço público 2 Serviço particular 3 Plano de saúde ou convênio 4 Não sabe 5 Outro.....

8.4. Você já fez tratamento gengival/periodontal? 1 Sim 2 Não

8.5. Você usa ou usou aparelho ortodôntico fixo? 1 Sim 2 Não

AUTOPERCEPÇÃO EM SAÚDE BUCAL

9.1. Você considera que necessita de tratamento odontológico atualmente? 1 Sim 2 Não

Nos últimos seis meses, por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentadura:

(Nunca = 0 / Raramente = 1 / Algumas vezes = 2 / Repetidamente = 3 / Sempre = 4)

9.2. Você teve problemas para falar alguma palavra?	9.9. Você teve que parar suas refeições?
9.3. Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	9.10. Você encontrou dificuldade para relaxar?
9.4. Você sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	9.11. Você se sentiu envergonhado(a)?
9.5. Você se sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento?	9.12. Você ficou irritado(a) com outras pessoas?
9.6. Você ficou preocupado(a)?	9.13. Você teve dificuldade de realizar atividades diárias?
9.7. Você se sentiu estressado(a)?	9.14. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?
9.8. Sua alimentação ficou prejudicada?	9.15. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?

ANEXO 4 – FICHA PERIODONTAL

Nome _____ Examinador _____ Dia _____ Mês _____ Ano _____

Protese: (0= não apresenta, 1= total, 2=removível com estrutura metálica, 3=removível protésica, 4=desdentado sem prótese total) Alterações de mucosa (0=sem alteração; 1=ruído bucal; 2= leucoplasia; 3= língua plana; 4= ulceração; 5= QITNA; 6= eritematoso; 7= alveolar; 8= outra manifestação; 9= não examinado)

Arcada Superior = _____ Arcada Inferior = _____

CPQD: (0=edção; 1=edção; 2=restauração com cárie; 3=restauração sem cárie; 4=ausente por cárie; 5=ausente outra razão; 6=soante; 7=placa prótese fixa ou raioita; 9= não examinado)

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

IPV (0=ausente, 1=presente)

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Fatores reativos de placa em nível gengival (0=nao; 1=edção; 2=restauração; 3=cárie)

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

ISG (0=ausente, 1=presente)

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Recessão

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

18

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

19

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Pontos (0=nao; 1= comprimento parcial; 2= comprimento total)

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37