

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

Stephanie Anagnostopoulos Friedrich

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NA PROTEÍNA C-REATIVA,  
HEMOGLOBINA GLICADA E PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES COM DOENÇA  
ARTERIAL CORONARIANA: RESULTADOS DE 12 MESES DE UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Porto Alegre

2016

STEPHANIE ANAGNOSTOPOULOS FRIEDRICH

**EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NA PROTEÍNA C-REATIVA,  
HEMOGLOBINA GLICADA E PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES COM DOENÇA  
ARTERIAL CORONARIANA: RESULTADOS DE 12 MESES DE UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

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

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito obrigatório para obtenção de título de Mestre em Clínica Odontológica/Periodontia.

**Orientador: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing**

Porto Alegre

2016

## CIP - Catalogação na Publicação

Friedrich, Stephanie Anagnostopoulos  
Efeito do tratamento periodontal na proteína C-reativa, hemoglobina glicada e perfil lipídico em pacientes com doença arterial coronariana: resultados de 12 meses de um ensaio clínico randomizado / Stephanie Anagnostopoulos Friedrich. -- 2016. 68 f.

Orientador: Cassiano Rösing.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. tratamento periodontal. 2. perfil lipídico. 3. proteína C-reativa. 4. ensaio clínico randomizado. I. Rösing, Cassiano, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha dinda Maria Elisabeth Friedrich, minha inspiração como dentista e periodontista, e pessoa que me apresentou a periodontia da UFRGS. Em segundo lugar, a professora Marilene Issa Fernandes, que me recebeu de braços abertos e também ao grupo de professores da periodontia UFRGS que me acolheram no momento em que entrei no projeto de extensão em Manutenção de Saúde Periodontal, em 2014 e até hoje compartilham seus conhecimentos.

Um agradecimento especial aos meus pais, por todo o amor e carinho. Por sempre estarem ao meu lado e me apoiarem nas minhas escolhas. Por serem minha inspiração como pessoa, e por me proporcionarem a melhor educação. E a minha irmã, Nicole A. Friedrich, por me aguentar durante todos esses anos, assim como ao meu cunhado Thiago Beresford por me socorrer sempre que preciso, e que juntamente com a minha irmã esteve sempre solidário nesses últimos dias que foram difíceis. Não tenho palavras para agradecer a vocês. Amo muito vocês, minha família.

Aos meus amigos, que mesmo alguns distantes estavam sempre presentes. Paula Fonseca, Maura Sartori, Bárbara Villa e Jéssika Fernandes. Ao Benito Gantes, que mesmo não sendo da área da odontologia me ajudou na passagem dos dados da pesquisa e foi uma pessoa muito importante para mim nesses últimos meses. A todos vocês, obrigada pela amizade!

Aos meus amigos e colegas do Mestrado que fizeram com que esse tempo passasse voando, colaborando nos momentos de angústia e comemorando nos momentos de alegria. Cada um de vocês foi fundamental no meu crescimento pessoal e profissional. Mas não posso deixar de agradecer em especial algumas pessoas as quais tive maior contato, como a Carina Silveira que esteve presente em diversos momentos da clínica comigo, e se tornou alguém importante para mim, assim como a Paula Amorim e a Joseane Goergen. Ao Wilker Mustafa, exemplo de mestre e doutor a ser seguido. Muito obrigada por toda ajuda e carinho durante

esses dois anos. A Lia Bittencourt, que chegou por ultimo, mas conquistou um espaço grande no meu coração.

Ao Marlon Montenegro, que me passou as coordenadas desta pesquisa para que eu pudesse dar seguimento e me ajudou em vários momentos, sempre disposto a ajudar, mesmo que distante. E a Ingrid Sanada, agora mãe do Yuri, que também me ajudou nesta questão. Muito obrigada!

Ao grupo de pesquisa que participei com o apoio da Colgate (Wilker, Harry, Duda, Cassiano, Juliano, Nica), foram semanas corridas mas de muito valia! Em especial ao Bernal, que nos proporcionou esta grande experiência de pesquisar em conjunto com a indústria e também a Raísa Maldonado, que se tornou uma grande amiga.

Ao professor Alex Haas, que me orientou em vários momentos, principalmente no SBPqO, evento pelo qual até o presente dia foi o mais desafiador na minha vida acadêmica. Aos professores Juliano Cavagni e Eduardo Gaio, pela amizade e ensinamentos nesses anos. E ao professor Fernando Daudt pelos ensinamentos nas tardes de atendimento no CEO.

E agradeço especialmente ao meu orientador, Cassiano Rösing, por acreditar e confiar em mim, além de ser meu maior exemplo.

À Faculdade de Odontologia da UFRGS, pelos 3 anos de aprendizado na extensão e pós-graduação. Tenho muito orgulho de ser aluna desta escola.

Aos pacientes.

À CAPES pela bolsa de estudos.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto do tratamento periodontal na concentração sérica de proteína C-reativa (PCR), perfil lipídico e hemoglobina glicada em pacientes cardiopatas participantes de um ensaio clínico randomizado com análise de 12 meses de acompanhamento. **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 de 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, sendo inicialmente realizada 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. O grupo controle recebeu uma única sessão de RAP e orientação de higiene bucal. Foram coletadas amostras para mensuração dos níveis sistêmicos de PCR de alta sensibilidade, perfil lipídico e hemoglobina glicada. **Resultados:** 60 pacientes foram analisados após 12 meses, 28 no grupo teste e 32 no grupo controle, com idade média de 59 e 61 anos, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas ao longo do tempo, e entre os grupos nos dois tempos experimentais em relação a PCR. Assim como não foram encontradas diferenças significativas entre perfil lipídico e hemoglobina glicada. **Conclusão:** O tratamento periodontal não adicionou benefício sobre os níveis de PCR, hemoglobina glicada e perfil lipídico em indivíduos cardíacos crônicos tratados em uma unidade terciária. No entanto, foi observada uma tendência de benefício em pacientes cardíacos com níveis basais controlados de PCR.

**Número de Registro:** ClinicalTrials.gov (NCT01609725)

**Descritores:** Tratamento periodontal; perfil lipídico; proteína C-reativa; ensaio clínico randomizado

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of periodontal therapy on serum concentration of CRP, lipid profile and glycated hemoglobin in patients with heart disease participating in a randomized clinical trial with 12 months of follow-up. **Methods:** A randomized clinical trial in a tertiary hospital with patients 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. Initially, supragingival scaling with oral hygiene instruction were performed. In sequence, up to four sessions of subgingival scaling root planing per quadrant, under local anesthesia were performed. The control group had supragingival scaling and oral hygiene instruction. Blood samples were collected to assess the serum levels of high sensitivity CRP, lipid profile and glycated hemoglobin. **Results:** A total of 60 patients were analyzed after twelve months, 28 (test group) and 32 (control group), with a mean age of 59 and 61 years. No statistically significant differences were observed along the study between groups in CRP. Also, no statistically significant differences were detected in glycated hemoglobin and lipid profile. **Conclusion:** Periodontal treatment did not add benefit on CRP and glycated hemoglobin levels as well as in lipid profile in chronic cardiac individuals treated in a tertiary unit. However, a positive trend was observed in cardiac patients with controlled RCP basal levels.

**Registration number:** ClinicalTrials.gov (NCT01609725)

**Key words:** Periodontal treatment; lipid profile; C-reactive protein; randomized clinical trial.

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Doenças cardiovasculares</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2 Doenças periodontais</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3 Evidência da relação entre as doenças periodontais e cardiovasculares..</b>	<b>15</b>
<b>3.4 Perfil lipídico</b> .....	<b>18</b>
<b>3.5 Proteína C-reativa</b> .....	<b>19</b>
<b>3.6 Proteína C-reativa, perfil lipídico, periodontite e risco cardiovascular</b> .....	<b>22</b>
<b>4 OBJETIVO</b> .....	<b>31</b>
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
<b>5.1 Tipo de estudo</b> .....	<b>32</b>
<b>5.2 Participantes</b> .....	<b>32</b>
<b>5.3 Intervenções</b> .....	<b>33</b>
<b>5.4 Atenção cardiovascular</b> .....	<b>33</b>
<b>5.5 Cálculo amostral</b> .....	<b>34</b>
<b>5.6 Randomização e sigilo de alocação</b> .....	<b>34</b>
<b>5.7 Exame periodontal</b> .....	<b>34</b>
<b>5.8 Dados médicos, demográficos e comportamentais</b> .....	<b>35</b>
<b>5.9 Marcadores cardiovasculares sanguíneos</b> .....	<b>35</b>
<b>5.10 Reprodutibilidade do examinador</b> .....	<b>36</b>
<b>5.11 Análise estatística</b> .....	<b>37</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>46</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>52</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>63</b>



## 1 APRESENTAÇÃO

A presente dissertação faz parte de um macroprojeto intitulado “Estudos da relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares”. Este projeto 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 das duas instituições e tem proporcionado 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 momento, foram formados dois mestres e quatro doutores, com os trabalhos abaixo descritos, além da presente dissertação:

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 Aurélio 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 – Márton 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;

7) Dissertação de Mestrado – Stephanie Anagnostopoulos Friedrich

Efeito do tratamento periodontal na proteína C-reativa, hemoglobina glicada e perfil lipídico em pacientes com doença arterial coronariana: resultados de 12 meses de um ensaio clínico randomizado. Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFRGS, 2016.

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

- 1) SAFFI, M. A.; FURTADO, M. V.; MONTENEGRO, M. M.; RIBEIRO, I. W.; KAMPITS, C.; RABELO-SILVA, E. R.; POLANCZYK, C. A.; RÖSING, C. K.; HAAS, A. N. 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**. Sep 6, p. 14:283, 2013.

- 2) FLORES, M. F.; MONTENEGRO, M. M.; FURTADO, M. V.; POLANCZYK, C. A.; RÖSING, C. K.; HAAS, A. N. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. **J Periodontol**, v. 85, n. 4, p. 545-53, 2014.
- 3) SAFFI, M. A.; FURTADO, M. V.; POLANCZYK, C. A.; MONTENEGRO, M. M.; RIBEIRO, I. W.; KAMPITS, C.; HAAS, A. N.; RÖSING, C. K.; RABELO-SILVA, E. R. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. **World J Cardiol**. v. 7, n. 1, p. 26-30, 2015.
- 4) KAMPITS, C.; MONTENEGRO, M. M.; RIBEIRO, I. W.; FURTADO, M. V.; POLANCZYK, C.A.; RÖSING, C. K.; HAAS, A. N. Periodontal disease and inflammatory blood cytokines in patients with stable coronary artery disease. **J Appl Oral Sci**, v. 24, p. 352-358, 2016.
- 5) KAMPITS, C.; HAAS, A. N. Doença periodontal como fator de prognóstico para doença cardiovascular. **Perionews** (São Paulo), v. 1, p. 344-351, 2016.

O macroprojeto continua em andamento e análises futuras serão realizadas, com a equipe de pesquisa. Esta dissertação 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.

## 2 INTRODUÇÃO

Tendo em vista os indícios que ligam as doenças periodontais às doenças cardiovasculares, verificou-se a relevância de uma análise mais aprofundada das consequências do tratamento periodontal em relação à saúde geral do indivíduo. Os níveis séricos de marcadores biológicos inflamatórios, quando alterados, podem estar associados ao maior risco de doença cardiovascular. O impacto do tratamento periodontal nesses parâmetros tem sido avaliado por diversos estudos recentemente (BOKHARI, et al., 2009; BEHLE et al., 2009; BUHLIN et al., 2009). No entanto, estudos de intervenção com pacientes cardíacos ainda são limitados na literatura, sendo que dados controversos quanto ao efeito redutor nos biomarcadores em decorrência do tratamento periodontal têm sido reportados (OFFENBACHER et al., 2009).

A percepção atual da periodontite como possível fator de risco para as doenças cardiovasculares tem o poder de estimular ações voltadas à prevenção e ao tratamento periodontal, o que poderá resultar em um grande benefício para a saúde em geral da população. Da mesma forma, o tratamento periodontal em pacientes com doenças cardiovasculares torna-se importante no prognóstico destes pacientes com a finalidade de reduzir o número de novos eventos que possam ocorrer. Desta forma, novos estudos de associação e intervenção são importantes para que se possa avaliar o real efeito das intervenções periodontais nesses desfechos.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 Doenças cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (SPOSITO et al., 2007; BAENA et al., 2012; BARQUERA et al., 2015). No Brasil as doenças cardiovasculares foram as principais causas de óbitos nos últimos 10 anos. Elas são responsáveis por 2,3 vezes mais mortes do que todas as causas externas (acidentes e homicídios, agressões), 6,5 vezes mais que todas as infecções incluindo a AIDS e causam o dobro de mortes que aquelas devidas a todos os tipos de câncer juntos. Estima-se que no ano de 2016 elas sejam responsáveis por 349.938 mortes (SBC, 2016).

As doenças que mais afetam o coração e o sistema circulatório periférico em relação ao óbito são: o infarto agudo do miocárdio (IAM) – provocado pela falta de sangue e oxigênio no músculo cardíaco devido à obstrução da artéria coronária –, a doença vascular periférica (DVP) – causada pela obstrução das artérias periféricas do corpo – e o acidente vascular cerebral (AVC) – que se dá devido a interrupção do fluxo sanguíneo de uma artéria intracraniana. Assim sendo, a doença arterial coronariana (DAC), a doença cerebrovascular e a doença arterial obstrutiva periférica emergem de uma etiologia comum e resultam das manifestações da doença aterosclerótica nas artérias vasculares do coração, cérebro e membros inferiores. Logo, a aterosclerose é a principal causa das doenças cardiovasculares (BARQUERA et al., 2015).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que tem como consequência dano e fibrose do endotélio vascular. Caracteriza-se por um processo contínuo, em que ocorre mobilização de mediadores inflamatórios em resposta às lesões causadas no endotélio, sendo acelerada ou modificada por fatores de risco, principalmente níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), que originam placa aterosclerótica e consequente estreitamento do vaso sanguíneo (ANN; ROSENFELD, 2015). Com isso, o coração recebe menos oxigênio e

nutrientes, tendo suas funções comprometidas. Suas manifestações dependem do local onde a doença tem início. Pode causar infarto ou angina – quando acomete as artérias coronárias –, dor e claudicação em membros inferiores – quando acomete as pernas – e, por fim, AVC – quando compromete as carótidas (FORBANG et al., 2014; HEMERICH et al., 2015).

A origem da DAC é multifatorial, com componente inflamatório importante, de evolução crônica. A DAC apresenta manifestações agudas causadas pelo estreitamento das artérias coronárias. 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). Esta doença apresenta diversos fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e sedentarismo. A dislipidemia é alteração nos lipídios, ou seja, colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), LDL-C e triglicérides (TG). Deve-se destacar que quanto maior o número de fatores de risco, maior o grau e gravidade da doença. Nesse contexto, vários estudos procuram estabelecer a relação da aterosclerose com outras condições inflamatórias (ANN; ROSENFELD, 2015; FREITAS-LIMA et al., 2015; LADEIRAS-LOPES et al., 2015; ZINGG et al., 2015).

O *Framingham Heart Study*, considerado um dos estudos de coorte mais importantes, serviu de inspiração para diversas pesquisas. Ele teve início, em 1948, nos Estados Unidos e arrolou 5.209 norte-americanos de classe média, entre 30 e 62 anos de idade, a maioria de cor branca. Atualmente encontra-se em acompanhamento a terceira geração de indivíduos. Fatores de risco para DAC foram investigados, estabelecendo a base de grande parte do conhecimento sobre etiologia da doença cardiovascular. Por meio desse estudo, tornou-se possível identificar, através de informações como sexo, faixa etária, valor da pressão arterial sistólica, CT, fração HDL-C do colesterol, diagnóstico de diabetes e do conhecimento sobre hábito tabágico, o risco de desenvolvimento de doença coronariana na próxima década de vida (BODEN, W. E. 2000; MEADORS; MOORE, 1951;

LEVITZKY et al., 2008; ANDERSSON et al., 2014; WANG; KRISHNAN, 2014; DAWBER; SCHNABEL et al., 2015).

Tendo em vista o grande número de publicações científicas sobre o tratamento das dislipidemias e prevenção da aterosclerose e a importância do seu impacto sobre o risco cardiovascular, foi atualizada, em 2013, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, publicada nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC, 2013).

### **3.2 Doenças periodontais**

As doenças periodontais são infecto-inflamatórias consubstanciando-se enquanto produto da interação entre os biofilmes supra e subgingivais sendo uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro. São divididas em dois grandes grupos: as gengivites e as periodontites, e ambas afetam indivíduos de todas as idades (ARMITAGE, 1999, 2004). As periodontites, quando não tratadas, podem levar a uma destruição do aparato de inserção, causando mobilidade e até perda dentária (SUSIN et al., 2005, 2006) além de interferir negativamente na qualidade de vida dos indivíduos (SHEIHAM, 2005), bem como também afetam uma parte grande da população adulta, tanto em países desenvolvidos (ALBANDAR; RAMS, 2002b), quanto nos países em desenvolvimento (BAELUM et al., 2003).

A prevalência das doenças periodontais varia significativamente ao redor do mundo (ALBANDAR; RAMS, 2002a, 2002b). Hugoson et al. (2008), realizaram um estudo na Suécia, no qual foi constatado que ao longo de 30 anos, a prevalência de indivíduos considerados periodontalmente saudáveis aumentou de oito para 44%, e estes apresentavam menos de 20% de sítios com sangramento e menos de 10% de bolsas maiores que quatro milímetros. Em contrapartida, o estudo de Susin et al. (2004a), realizado na cidade de Porto Alegre, mostrou que no exame periodontal de seis sítios por dente, de uma amostra representativa dessa população, 79,2% dos indivíduos e 36% dos dentes por indivíduo possuía perda de inserção (PI)  $\geq 5$  mm. Embora metodologias diferentes tenham sido utilizadas para medir a experiência de

doença, a diferença da prevalência de doença periodontal entre um país desenvolvido e um país em desenvolvimento pode ser observada.

Dados consistentes na literatura sugerem o diabetes (TAYLOR, G. W., 2001) e o hábito de fumar (GELSKEY, 1999; FIORINI et al., 2014;), assim como o padrão de higiene bucal como fatores de risco para as doenças periodontais (ALBANDAR; RAMS, 2002a; BURT; RESEARCH, 2005). Outros fatores como idade, gênero, nível sócio econômico e bactérias específicas têm sido apontados como prováveis fatores de risco (ALBANDAR; RAMS, 2002b). Além disso, as doenças periodontais podem ser afetadas por outras condições sistêmicas ou, ainda, podem ter impacto em locais distantes da boca (D'AIUTO, 2007; NIBALI et al., 2007; LAMSTER et al., 2008).

Inúmeros estudos têm sido conduzidos nas últimas décadas com o intuito de avaliar o impacto das doenças periodontais em outros sistemas dos indivíduos. Entre esses, observam-se estudos relacionando periodontite com diabetes (CHÁVARRY et al., 2009), eventos adversos da gestação (OFFENBACHER et al., 1998a; WEIDLICH; MOREIRA, 2013), e doenças cardiovasculares (MATTILA et al., 1989; FRIEDEWALD et al., 2009; FLORES et al., 2014), sendo estas últimas o foco de investigação deste trabalho.

### **3.3 Evidência da relação entre as doenças periodontais e cardiovasculares**

O estudo de caso-controle do grupo de Mattila et al. (1989) foi a primeira grande evidência que despertou a comunidade científica para essa associação. Este reportou associação altamente significativa entre saúde dental deficiente e infarto agudo do miocárdio. A associação era independente de outros fatores de risco para ataque cardíaco como idade, CT, HDL-C, TG, hipertensão, diabetes e tabagismo.

Em relação a plausibilidade biológica, sabe-se que as bactérias periodontais fazem parte de um biofilme altamente organizado e, partindo do pressuposto de que as infecções periodontais promovam bacteremias de baixo grau e endotoxemias nos pacientes afetados, efeitos em outros órgãos e sistemas através dessas exposições parecem biologicamente plausíveis (SILVER; MARTIN; MCBRIDE, 1979).



Conseqüentemente, quatro vias que parecem explicar esta associação foram propostas. A primeira é caracterizada pelo efeito bacteriano direto nas plaquetas, visto que *P.gingivalis* e *Streptococcus sanguis* expressam fatores de virulência chamados PAAP (proteínas associadas à agregação plaquetária), que induzem agregação plaquetária *in vivo* e *in vitro* (HERZBERG; MEYER, 1996; MEYER; GONG; HERZBERG, 1998). A segunda via está relacionada com os mecanismos autoimunes que podem ter papel importante, uma vez que foram identificados anticorpos que apresentam reação cruzada com bactérias periodontais (HINODE et al., 1998; SIMS et al., 2002). A terceira é caracterizada pela invasão e/ou entrada de bactérias em células endoteliais e macrófagos, pois muitos estudos já identificaram patógenos orais específicos em tecidos ateromatosos (CHIU, 1999; HARASZTHY et al., 2000). A quarta via está relacionada aos efeitos endócrinos de mediadores pró-inflamatórios, onde vários estudos têm demonstrado valores elevados de proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio em pacientes com doenças periodontais (SLADE et al., 2000; WU et al., 2000; PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008; TONETTI; VAN DYKE; WORKSHOP, 2013).

A definição da associação de causalidade entre doença periodontal e doenças cardiovasculares ainda não está bem esclarecida, já que existem diversos fatores em comum como a idade, gênero, baixo nível sócio econômico, estresse, tabagismo e o diabetes (BECK et al., 1998; OFFENBACHER et al., 1998b).

Scannapieco et al. (2003) conduziram uma revisão sistemática (na qual não foi possível realizar metanálise), onde foi constatado que a doença periodontal pode estar modestamente associada à aterosclerose, infarto e eventos cardiovasculares. Após essa revisão, outros autores conduziram metanálises sobre o assunto, sugerindo associação, conforme descrito brevemente a seguir.

Meurman et al. (2004) encontraram aumento de risco de 20% para doença cardiovascular entre os pacientes com doença periodontal, bem como risco ainda maior para AVC variando entre 2,85 (IC95%: 1,78-4,56) e 1,74 (IC95%: 1,08-2,81).

Khader et al. (2004) em uma metanálise de estudos observacionais objetivaram examinar a associação entre doenças periodontais e doenças coronarianas e cérebro vasculares. Das 292 referências encontradas inicialmente,

compreendidas entre 1966 a 2002, 25 foram consideradas relevantes; dessas, 11 foram utilizadas para a metanálise, contemplando sete estudos de coorte e quatro estudos transversais. Os resultados demonstram que pacientes com periodontite têm maior risco de desenvolver doença coronariana, sendo o risco relativo (RR) 1,15 (IC95%: 1,06-1,25) e também apresentam maior risco de desenvolver AVC com RR 1,17 (IC95%: 1,07-1,34).

Em outra metanálise realizada por Bahekar et al. (2007), através do levantamento de estudos observacionais, tiveram como objetivo analisar a associação entre periodontite e DAC. Das 320 referências encontradas inicialmente, 20 foram consideradas relevantes aos critérios do estudo; dessas, 15 foram utilizadas para a metanálise, sendo cinco estudos de coorte prospectivos (com acompanhamento superior a seis anos), cinco estudos de caso-controle e cinco estudos transversais. Como resultado, obteve-se que pacientes com periodontite têm maior risco de desenvolver DAC, sendo que o RR dos cinco estudos de coorte agrupados foi de 1,14 (IC95%: 1,07-1,21) e o odds ratio (OR) dos cinco estudos de caso-controle foi de 2,22 (IC95%: 1,59-3,11). A prevalência de doença coronariana nos estudos transversais foi significativamente alta entre os pacientes com doença periodontal, com OR 1,59 (IC95%: 1,32-1,90). Também foi evidenciado, através dos estudos de coorte, que os pacientes com menos de dez dentes apresentam maior risco para o desenvolvimento de doença coronariana, sendo RR 1,24 (IC95%: 1,14-1,36). Os autores concluíram que a prevalência e a incidência de doença coronariana são significativamente maiores em pacientes com periodontite, sendo que esta pode ser fator de risco para a DAC.

Blaizot et al. (2009) realizaram uma metanálise de estudos observacionais com a finalidade de examinar a associação entre periodontite e doenças cardiovasculares. A idade média das amostras nos diferentes tipos de estudos foi semelhante, com média inicial de 59,3 anos para os transversais e de caso-controle e de 52 anos para os de coorte. Os autores verificaram que o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares foi significativamente maior em pacientes com doença periodontal, sendo que o RR dos sete estudos de coorte agrupados foi de 1,34 (IC95%: 1,27-1,42) e o OR dos 22 estudos transversais e de caso-controle foi de 2,35 (IC95%: 1,87-2,96). Foi concluído pelos autores, 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.

### 3.4 Perfil lipídico

O perfil lipídico inclui a dosagem do colesterol total CT, HDL-C, TG e os cálculos para a estimativa do VLDL-colesterol e do LDL-colesterol (LDL-C). Para a adequada avaliação dos parâmetros lipídicos, a coleta de sangue deverá ser realizada após jejum de 12 horas para análise das concentrações de triglicerídeos, como também para o cálculo do LDL-C pela fórmula de Friedewald (SBC, 2013).

O aumento do nível de colesterol LDL-C é o principal fator de risco para doença aterosclerótica. Este aumento se dá através de uma maior ingestão de proteínas saturadas, com a obesidade e inatividade física. Os valores de referência mostram limites entre 130 e 159mg/dL e um valor muito elevado acima de 190mg/dL (STONE; BILEK; ROSENBAUM, 2005).

Já as lipoproteínas HDL-C apresentam propriedades antitrombóticas, anti-inflamatórias e agem como importante antioxidante, possuindo capacidade de evitar ou interromper a deposição de células espumosas e, conseqüentemente, de diminuir a atividade inflamatória. Desse modo, o papel da HDL-C demonstra-se altamente relevante na prevenção de aterosclerose. Nesse sentido, os valores de colesterol HDL-C desejáveis e considerados protetores são aqueles acima de 60mg/dL (ANSELL, et al., 2005; BIRNER-GRUENBERGER et al., 2014).

A conexão entre baixos níveis de HDL-C e a doença cardiovascular é bem estabelecida em adultos de meia-idade. Gordon et al. (1989), avaliaram os dados de quatro grandes estudos prospectivos americanos, resultando em 15.252 participantes, com idades entre 30 e 69 anos, obtendo uma relação protetora significativa entre o HDL-C e DAC. O estudo demonstrou um aumento de 1mg/dL de

HDL-C resultou em redução de DAC de aproximadamente 2% em homens e 3% em mulheres. Cooney et al. (2009) investigaram o impacto da inclusão do HDL-C na estratificação de risco cardiovascular de 104.961 adultos com 47 anos de coortes europeias que originaram a Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), e demonstraram melhora estatisticamente significativa do índice de reclassificação de riscos, com RR de 0,62 em mulheres e 0,76 em homens e discreta modificação do risco absoluto – 6,5% dos participantes aumentaram em 1% o risco.

### **3.5 Proteína C-reativa**

A PCR é uma proteína sintetizada pelo fígado em resposta a um quadro inflamatório (CEM GABAY, 1999). É uma das proteínas de fase aguda que responde de forma mais intensa a injúrias ao organismo. A sua produção pode se elevar em 10.000 vezes, variando de valores inferiores a 50mg/L para valores superiores a 500mg/L, frente a uma injúria. A sua síntese se inicia muito rapidamente após um estímulo, sendo que a sua concentração aumenta acima de 5mg/L em aproximadamente 6 horas e chega ao pico ao redor de 48 horas após o estímulo (VIGUSHIN; PEPYS; HAWKINS, 1993). Os níveis de PCR rapidamente diminuem após a resolução da inflamação, apresentando uma meia-vida estimada de quatro a nove horas (JAYE; WAITES, 1997) e um retorno aos valores iniciais em um período de 7 a 12 dias (CEM GABAY, 1999; SEGAL et al., 2014). Alterações de fase aguda refletem a presença e intensidade da inflamação, sendo muito utilizadas como um guia clínico para diagnóstico e tratamento de processos inflamatórios (NIJMAN et al., 2014; BERTSCH et al., 2015).

A PCR é um marcador do processo inflamatório principalmente em indivíduos saudáveis e tem uma estabilidade comparável ao CT. Entretanto, seus níveis podem ser alterados através de fatores relacionados a idade, sexo, diferenças raciais/étnicas, alterações hormonais, obesidade, diabetes, síndrome metabólica, atividade física, fumo, álcool, fatores socioeconômicos e uso de estatinas, como visto anteriormente.

Estudos epidemiológicos evidenciam que os níveis PCR variam de 0,75 a 2,40mg/L nas diferentes faixas etárias. Indivíduos mais velhos apresentaram

maiores níveis sendo observado que a média dos níveis de PCR de indivíduos mais jovens é de aproximadamente 1mg/L e essas médias aumentavam positivamente em grupos de indivíduos com idades maiores, chegando a valores de aproximadamente 2mg/L em indivíduos com idade a partir de 65 anos (HUTCHINSON et al., 2000; IMHOF et al., 2003; FORD et al., 2004; NAZMI; OLIVEIRA; VICTORA, 2008).

Em grande parte dos estudos as mulheres apresentam maiores níveis de PCR. Khera et al. (2005) estudaram 2.749 indivíduos e encontraram uma mediana dos níveis de PCR de 3,3mg/L em mulheres e 1,8mg/L em homens ( $p < 0,001$ ). Essa associação também foi encontrada na coorte de Pelotas, RS, Brasil, onde Nazmi et al. (2008) avaliaram 1.919 homens e 1.908 mulheres e encontraram médias geométricas dos níveis de PCR de 0,89mg/L (0,84-0,94) e 1,96mg/L (1,85-2,09), respectivamente. Khera et al. (2005) também verificaram nos indivíduos avaliados que a PCR era maior na população negra em ambos os sexos. Sobre essa temática, Lakoski et al. (2006) verificaram em uma amostra de 6.814 sujeitos com idades entre 45 e 84 anos, recrutados a partir de seis comunidades americanas menores níveis de PCR nos indivíduos de origem asiática e os maiores níveis nos de origem hispânica, seguidos dos afro-americanos. Deve-se destacar que em todas as etnias, as mulheres foram as que apresentaram maiores níveis de PCR. Tal achado pode ser explicado através das diversas alterações hormonais que as mulheres são submetidas desde a adolescência, tendo sido o tema explorado em estudo realizado por Divani et al. (2015), que verificou que as mulheres que utilizavam contraceptivo oral ou vaginal apresentavam maiores níveis de PCR quando comparadas às não usuárias.

Na revisão sistemática publicada por Choi et al. (2013), destacou-se que a obesidade está significativamente associada com níveis elevados de PCR, sendo esta associação mais forte nas mulheres em relação aos homens e nos norte-americanos e europeus em comparação aos asiáticos. Freeman et al. (2002), demonstraram que a inflamação está intimamente relacionada a patogênese da diabetes tipo 2, verificando que indivíduos com maiores níveis de PCR apresentaram maior percentual de diabetes ao longo dos anos, chegando a conclusão de que a concentração de PCR é um preditor significativo de diabetes em homens de meia-

idade. Esta relação também é verificada em pessoas portadoras de síndrome metabólica, uma alteração intimamente relacionada com as duas condições anteriormente citadas e associada ao aumento da circunferência abdominal, intolerância à glicose e perfil lipídico, estando significativamente relacionada ao aumento dos níveis de PCR (ZULIANI et al., 2009).

Kasapis et al. (2005) em sua revisão sistemática evidenciaram que a atividade física reduz os níveis de PCR através da diminuição na produção de citocinas pelo tecido adiposo, músculo esquelético, células endoteliais e células mononucleares do sangue. Selvin et al., em 2007, verificaram, através de sua revisão sistemática, que a perda de peso é uma estratégia não farmacológica eficaz para reduzir o nível de PCR, entretanto, concluíram que poucos estudos amplos e controlados avaliaram o efeito da perda de peso no nível PCR.

Em relação aos hábitos, Levitzky et al. (2008) verificaram na coorte de Framingham que os indivíduos fumantes e ex-fumantes apresentam maiores níveis de PCR e de outros marcadores inflamatórios quando comparados aos que nunca fumaram. No que se refere ao uso do álcool, Imhof et al. (2001) demonstraram que as pessoas que não consumiam álcool e que consumiam em grande quantidade apresentaram maiores concentrações de PCR do que as que consumiam álcool moderadamente, sugerindo que a ação anti-inflamatória do álcool pode contribuir para a ligação entre o consumo moderado e menor mortalidade cardiovascular. O uso de estatinas também altera o nível de PCR, sendo que de forma mais clara e direta conforme demonstrado no estudo de Miller et al. (2002), no qual verificaram que as pessoas do grupo teste que utilizaram a substância sinvastatina apresentaram uma redução dos níveis de PCR quando comparadas ao grupo controle que utilizou placebo.

Nesse sentido, deve-se ter cautela ao determinar a estimativa do risco cardiovascular em fumantes, obesos, diabéticos, mulheres sob terapia de reposição hormonal, uso de anti-inflamatórios ou na presença de infecções (RIFAI, N.; RIDKER, 2001).

Evidências laboratoriais e experimentais indicam que a aterosclerose também representa um processo inflamatório crônico (ROSS, 1999). Desse modo, passou-se

a estudar a possibilidade de que os marcadores inflamatórios, como a PCR de alta sensibilidade, pudessem fornecer um método adjuvante para avaliação global do risco cardiovascular (LAGRAND et al., 1999; RIDKER, 1999). Essa hipótese tem sido apoiada por vários estudos epidemiológicos, demonstrando que os níveis plasmáticos de PCR são um forte preditor, independente, de risco para infarto do miocárdio futuro, AVC, doença arterial periférica e morte por acidente vascular entre indivíduos sem doença cardiovascular conhecida (RIDKER et al., 1998; MENDALL et al., 2000). Ademais, entre os pacientes com isquemia coronariana aguda (LIUZZO et al., 1994), angina estável (HAVERKATE et al., 1997) e histórico de infarto do miocárdio (RIDKER et al., 2000), os níveis de PCR têm sido associados com o aumento da taxa de eventos vasculares. Sendo assim, os valores relacionados ao alto risco cardíaco são aqueles maiores de 3mg/L, risco intermediário entre 1 e 3mg/L e, os valores abaixo de 1mg/L, configuram como baixo risco (RIFAI; RIDKER, 2001).

### **3.6 Proteína C-reativa, perfil lipídico, periodontite e risco cardiovascular**

Atualmente, o teste do perfil lipídico é o exame de sangue de rotina recomendado nas estratégias de avaliação de risco global. No entanto, quando utilizada como adjuvante para esta abordagem, a avaliação da PCR pode ter o potencial para melhorar os modelos de predição de risco cardiovascular (RIDKER; HAUGHIE, 1998; RIDKER et al., 2000).

O fato de que as elevações na concentração de PCR são preditivas de eventos cardiovasculares, e esta elevação diretamente associada à progressão de placas ateromatosas formadas nas carótidas, tem sido demonstrado em vários estudos (MOLINO-LOVA et al., 2011).

Paraskevas et al. (2008), realizaram uma metanálise com trabalhos realizados até junho de 2007, com o objetivo de verificar a relação do tratamento da periodontite com os níveis séricos de PCR. Das 448 referências encontradas, a metanálise de dez estudos transversais evidenciou uma diferença média ponderada de 1,56 mg/L ( $p < 0,001$ ). Estudos relacionados ao tratamento também foram

incluídos nesta revisão e, dentre os elegíveis para metanálise, demonstrou-se uma diferença média ponderada da redução de PCR após terapia de 0,50 mg/L (IC95%: 0,08-0,93;  $p=0,02$ ).

Teeuw et al. (2014) verificaram 3.928 estudos realizados até junho de 2013, dos quais 25 ensaios clínicos foram selecionados, e desses, sete envolviam pacientes sistemicamente saudáveis com doença periodontal e os estudos restantes envolviam pacientes com diversas comorbidades como diabetes ou DAC. Foi demonstrada significativa diferença média ponderada a favor do tratamento periodontal para PCR (-0,50mg/L, IC95%: -0,78; - 0,22), interleucina-6 (IL-6) (-0,48 ng/L, IC95%: -0,90; -0,06), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (-0,75 pg/ml, IC95%: - 1,34; -0,17), fibrinogênio (-0,47 g/L, IC95%: -0,76; -0,17), CT (-0,11 mmol/L, IC95%: -0,21; -0,01) e HDL-C (0,04 mmol/L, IC95%: 0,03; 0,06). Os pacientes com periodontite e comorbidade, apresentaram maiores benefícios da terapia periodontal com significativa diferença média ponderada nos níveis de PCR (-0,71 mg/L, IC95%: -1,05; -0,36), IL-6 (-0,87 ng/L, IC95%: -0,97; -0,78), TG (-0,24 mmol/L, IC95%: -0,26; -0,22), CT (-0,15 mmol/L, IC95%: -0,29;-0,01), HDL-C (0,05 mmol/L, IC95%: 0,03; 0,06) e hemoglobina glicada (-0,43%, IC95%: -0,60; -0,25).

Górski et al., (2016) avaliaram 134 indivíduos com menos de 70 anos de idade que foram hospitalizados após sofrerem infarto agudo do miocárdio (IAM). Neste estudo foram coletadas amostras de sangue e foram realizados exames periodontais com a finalidade de avaliar a associação entre a condição de saúde bucal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios em pacientes poloneses nestas condições. Os autores concluíram que os processos inflamatórios da cavidade oral estão associados com os níveis de LDL-C, fibrinogênio e contagem de células brancas em poloneses adultos, podendo enfatizar as relações entre periodontite e IAM, bem como interferir na aterosclerose e prognóstico de IAM. Também nessa linha, Ebersole et al., (2016), com o objetivo de avaliar a relação entre dois biomarcadores inflamatórios com a saúde oral e doenças cardiovasculares, em um estudo transversal, avaliaram 92 pacientes após sofrerem IAM e 111 pacientes que não sofreram, todos com mais de 18 anos. Foram coletadas amostras de sangue e do fluido salivar para analisar os biomarcadores e o perfil lipídico de cada indivíduo, e a saúde oral foi classificada em precária, razoável ou boa. Os autores reportaram



que os achados deste estudo indicaram que a saúde bucal e a obesidade contribuem para alterar os níveis dos biomarcadores inflamatórios em associação com eventos cardiovasculares e que a possibilidade de que biomarcadores auxiliem na avaliação de riscos cardiovasculares depende do conhecimento associado a como a saúde bucal do indivíduo poderia impactar na efetividade destes marcadores biológicos.

Çalapkorur et al., (2016), em um estudo transversal, analisaram 60 pacientes, com o objetivo de avaliar a relação entre pacientes com doença arterial periférica (DAP) e pacientes saudáveis através de exames clínicos periodontais, exames sorológicos e do fluido crevicular gengival (citocinas e PCR). Os autores reportaram que não houve diferenças significativas em relação aos parâmetros periodontais e bioquímicos entre os grupos, entretanto a periodontite aumentou o OR para ter DAP.

Já no estudo transversal, de Kampits et al (2016), foi avaliada a associação entre doença periodontal (exposição) e níveis de citocinas no sangue (desfechos). 91 pacientes com DAC estável foram incluídos. Houve mensuração dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e um exame periodontal de toda boca foi conduzido para avaliar IPV, PS e PI. De acordo com os resultados os autores concluíram que a doença periodontal está associada a um aumento da inflamação sistêmica em pacientes cardiovasculares estáveis. Esses achados suportam a ideia de que a doença periodontal pode ser um fator prognóstico para pacientes cardiovasculares.

Ensaio clínico recentes têm avaliado o impacto do tratamento periodontal nos níveis séricos de marcadores biológicos inflamatórios em pacientes sistemicamente saudáveis (Quadros 1 e 2), em pacientes sistemicamente comprometidos (Quadro 3) e em pacientes com doenças cardiovasculares (Quadro 4).

O Quadro 1 apresenta os ensaios clínicos com até 50 sujeitos na amostra, com idades entre 24 e 66 anos, que avaliaram o efeito do tratamento periodontal sobre os biomarcadores inflamatórios de indivíduos sistemicamente saudáveis. 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 grande maioria deles realizou acompanhamento por até três meses. A maioria dos

autores utilizou como critérios de periodontite a profundidade de sondagem (PS)≥4mm e PI≥3mm, sendo a PCR o biomarcador mais utilizado, seguido da IL-6 e TNF-α. A partir dos resultados, evidenciou-se que dois dos cinco estudos não apresentaram diferença nos níveis de PCR favorável ao grupo teste.

Quadro 1. Ensaio clínico com menos de 50 sujeitos (n<50) sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos sistemicamente saudáveis.

Autor, ano País	Amostra (sujeitos)	Tratamentos Periodontais	Meses	Crítérios de Doença periodontal	Biomarcador	Resultados
(Souza et al., 2016) Brasil	44 ≥35 anos	T: RASUB + ult. C: nada	2	≥5 dentes PS≥5mm PI≥3mm	PCR	↓signif. no T após tratamento em apenas pacientes com PCR >3mg/L no baseline.
(Marcaccini et al., 2009) Brasil	45 35 a 55 anos	T: RASUB C: RAP	3	≥20 dentes PS≥5mm PI≥6mm	PL FIB, PCR IL-6	≠ signif. no T e C apenas para CD-40 e IL-6 no baseline ↓signif. PCR e IL-6 após tratamento
(Behle et al., 2009) EUA	30 14 a 77 anos	T: FMD + RASUB	2,5	Perda óssea RX≥3mm PS≥6mm PI ≥3	PCR IL-1β, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, TNF-α	↓33% e ↑25% na inflamação sistêmica
(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 PCR Trombom.	IL-6 ↓signif. no C PCR sem ≠signif. ↓signif. Tromb. no T2
(D'aiuto et al., 2006) Inglaterra	40 Média de Idade: 48 anos	Todos FMD T: RASUB +ant. C: RASUB	6	50% dos Dentes Perda óssea RX>4mm	PCR, IL-6 LEUC HDL-C	↓risco DCV de 1,53% +/- 1,20% aos 2m 2,00% +/- 1,42% aos 6m
(Ide et al., 2003) Inglaterra	39 30 a 60 anos	T: RASUB	3	PS≥5mm Perda óssea RX	PCR, FIB IL-1β, 6 TNF-α	Tratamento não alterou níveis de marcadores Vasculares

**Legenda:** ant: antibiótico; C: grupo controle; DCV: cardiovascular; IL: interleucina; IPV: índice de placa visível; DCV: doença cardiovascular; FIB: fibrinogênio; FMD: *full-mouth disinfection*; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; LEUC: leucócitos; RAP: raspagem, alisamento e polimento; RASUB: raspagem alisamento subgingival; RX: raio x; PCR: proteína C-reativa; PI: perda de inserção; pov.: iodopovidona; PS: profundidade de sondagem; PL: perfil lipídico; Period.: periodontite; ↓risco: diminuição do risco; ↓signif.: diminuição significativa; ≠signif.: diferença significativa; SS:

sangramento a sondagem; **T**: grupo teste; **Tromb**: trombomodulina; **TNF- $\alpha$** : fator necrosetumoral alfa; **ult**: ultrassom.

Os estudos do Quadro 2 tiveram objetivos semelhantes aos do quadro anterior, todavia foram realizados com mais de 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  $PS \geq 5\text{mm}$  e  $PI \geq 2\text{mm}$  e a PCR foi o biomarcador mais utilizado, seguido da IL-6. Pode-se observar que dois estudos incluídos neste quadro apresentaram diferença nos níveis de PCR, favoráveis ao grupo teste.

Quadro 2. Ensaio clínico com mais de 50 sujeitos ( $n > 50$ ) sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos sistemicamente saudáveis.

Autor, ano País	Amostra (sujeitos)	Tratamentos Periodontais	Meses (m)	Crítérios de Doença periodontal	Biomarcador	Resultados
(Taylor et al., 2010) Austrália	136 periodontite Crônica	T: RASUB C: nada	3	$\geq 6$ sítios $PS \geq 5\text{mm}$ $PI \geq 2\text{mm}$	FIB Colesterol total HDL-C	$\downarrow$ signif. FIB $\uparrow$ signif. do Colesterol Total e HDL-C
(Nakajima et al., 2010) Japão	118 Média de Idade: 48 anos	T: RASUB+cir C: saudáveis	6	N.I.	PCR IL-6 TNF- $\alpha$	PCR 0,42 $\rightarrow$ 0,36 IL-6 0,58 $\rightarrow$ 0,45 TNF- $\alpha$ sem $\neq$ após Tratamento
(Renvert et al., 2009) Suécia	57 18 a 70 anos	T: anti-Inflamatório C: placebo	1,5	$\geq 10$ sítios $PS \geq 5\text{mm}$	PCR IL-1 $\beta$ , 6,12 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$	$\downarrow$ signif. PCR, IFN- $\gamma$ , IL-6
(D'aiuto et al., 2007) Inglaterra	55 30 a 64 anos	Todos RASUB Sem controle	1	Periodontite Severa e generalizada	IL-1 $\beta$ TNF- $\alpha$ Fator de Von Willebrand	TNF- $\alpha$ $\neq$ signif. Nas 1as 24 horas. Todos marcadores retornaram ao baseline após 30 dias
(Tonetti et al., 2007) Inglaterra	120 Média de Idade: 47 anos	T: RASUB C: RAP	6	$PS \geq 6\text{mm}$ $PI > 3\text{mm}$	FE, PCR IL-6 Fator de Von Willebrand	FE aos 3m: 0,9 (IC 95%: 0,1;1,7) P=0,02 FE aos 6m: 2,0 (IC 95%: 1,2; 2,8) P<0,001

**Legenda:** **C**: grupo controle; **cir.**: cirurgia; **IL** interleucina; **IFN- $\gamma$** : interferon gama; **FIB**: fibrinogênio; **FE**: função endotelial; **HDL-C**: lipoproteína de alta densidade; **N.I.**: não informado; **RAP**: raspagem alisamento e polimento; **RASUB**: raspagem alisamento subgingival; **PCR**: proteína C-reativa; **PI**:

perda de inserção; **PS**: profundidade de sondagem; **signif.**: significativamente; **T**: grupo teste; **TNF- $\alpha$** : fator de necrose tumoral alfa.

O Quadro 3 apresenta os ensaios clínicos sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos com envolvimento sistêmico como parto prematuro, síndrome metabólica, diabetes e doença renal. O tempo de acompanhamento variou de um a 12 meses. Verificou-se que a maioria dos estudos apresentou acompanhamento maior que seis meses. Houve variação nos critérios de periodontite bem como nas formas de tratamento periodontal, tanto no grupo controle, como no experimental. A PCR foi novamente o biomarcador mais utilizado, seguido da IL-6 e TNF- $\alpha$ . Verifica-se ainda que quatro dos estudos incluídos no Quadro 3 apresentaram diferenças significativas favoráveis ao grupo teste.

Quadro 3. Ensaios clínicos sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos com envolvimento sistêmico.

Autor, ano País	Amostra (sujeitos)	Tratamentos Periodontais	Meses (m)	Crítérios de Doença periodontal	Biomarcador	Resultados
(Fiorini et al., 2013) Brasil	60 ≥ 20 IG	T: RASUB C: RAP	1	Presença de Inflamação periodontal	IL-1 $\beta$ ,6, 8,10,12 TNF- $\alpha$	↓signif. IL-1b e IL-8 no fluido gengival crevicular SEM ≠signif. níveis Séricos de Citocinas
(Wehmeyer et al., 2013) EUA	56 Diálise	T: RASUB+ Ant. local C: nada	6	≥ 2 dentes PI≥6mm ≥1 sitio PS≥5mm	Album. IL-6	SEM ≠signif. quando ajustado IMC, DM, IPV
(Chen et al., 2012) China	134 DM tipo 2	T1: RASUB+ult. T2: RAP C: nada	6	≥ 16 dentes PI≥1mm	PCR, TNF- $\alpha$ HbA1c FPG, PL	↓signif. PCR T1 e T2 ↓signif. HbA1c T2 SEM ≠signif. T1 e T2
(López et al., 2012) Chile	165 Síndrome metabólica	T: RASUB+ant. C: RAP+placebo	12	≥ 4 dentes PS≥4mm PI≥3mm	Colesterol Glicose, IMC PCR, FIB	↓signif. PCR T e C SEM ≠signif. 9 e 12m ↓signif.FIB T 6 e 12m.
(Koromantzou et al., 2012) Grécia	60 DM tipo 2	T: RASUB+ult. C: RAP	6	≥ 16 dentes PS ≥6mm PI ≥5mm	HbA1c, PCR MMP-2 MMP-9	SEM ≠signif. T e C. Tendência ↓PCR e MMP-9

O Quadro 4 apresenta os ensaios clínicos sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos com doenças cardiovasculares. Dois estudos apresentados foram realizados com amostras maiores de 100 sujeitos. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de dois a 6 meses, sendo que a maioria teve uma duração de seis meses. Grande variabilidade nos critérios de periodontite. O biomarcador mais utilizado foi a PCR, seguido do fibrinogênio e IL-6. Salienta-se que o único estudo que não apresentou resultados favoráveis ao grupo teste foi o que apresentou menor número de viés, sendo o melhor delineado metodologicamente (OFFENBACHER et al., 2009).

Quadro 4. Ensaios clínicos sobre o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos com doenças cardiovasculares

Autor, ano País	Amostra (sujeitos)	Tratamentos Periodontais	Meses (m)	Crítérios de doença Periodontal	Biomarcador	Resultados
(Hada et al., 2015) Índia	70	T: RASUB C: nada	6	Period. Moderada PI ≤ 4mm	PCR PL LEUC	↓signif. VLDL
(Caúla et al., 2014) Brasil	64	T: RASUB+ult. C: nada	6	PS≥5mm PI ≥ 6mm	PCR TSE PL	2m: ↓signif.TSE, TG. 6m: ↓signif.PCR,TSE, Colesterol total
(Vidal et al., 2013) Brasil	26	Todos RASUB	6	≥ 12 dentes PS ≥ 4mm PI ≥ 6mm	IL-6 PCR FIB	↓signif. PCR, IL-6, FIB
(Koppolu et al., 2013) Índia	40	T: RASUB+ult. C: nada	2	PS ≥ 5mm	PCR TNF-α	↓signif. PCR e TNF-α
(Bokhari et al., 2012) Paquistão	317	T: RASUB+ult. C: nada	2	≥14dentes ≥4 PS PI≥3mm	PCR FIB LEUC	Número de pessoas com PCR>3mg/L T:↓38% C: ↑4%.
(Bokhari et al., 2009) Paquistão	45	Todos RASUB T: DCV C: sem DCV	1	≥20 dentes	PCR FIB LEUC	↓signif. PCR, FIB e LEUC no T e no C
(Higashi et al., 2009) Japão	48	T: RASUB+atb C: sem DP	6	≥2 dentes PS≥4mm PI≥3mm	IL-6 PCR PL	↑signif. IL-6 e PCR Com Period. ↓signif. IL-6 e PCR após o tratamento
(Vidal et al., 2009) Brasil	22	T: RASUB C: nada	3	≥12 dentes PS≥4mm PI ≥6mm	PCR IL-6 FIB	↓signif. PCR, IL-6 e FIB No grupo T
(Offenbacher et al., 2009) EUA	303	T: RASUB C: RAP	6	PS≥4mm PI≥2mm SS≥10%	PCR	SEM ≠signif. entre T e C
(Higashi et al., 2008) Japão	64	T:RASUB+atb C:nada	6	NI	IL-6 PCR PL	↓signif. IL-6 e PCR Após o tratamento
(D'aiuto et al., 2006) Inglaterra	40	T: RASUB+ atb local C: RASUB	6	PS>4mm Perda óssea RX	PCR LEUC PL	↓signif. IL-6, PCR e Colesterol total
(Montebugnoli et al., 2005) Italia	18	C: nada (0 a 3 meses) T:RASUB (3 a 6 meses)	3	PS≥4mm Perda óssea RX	PCR LEUC Ox-LDL	↓signif. PCR e Ox-LDL

**Legenda:** atb: antibiótico; C: grupo controle; DP: doença periodontal; IL: interleucina; DCV: doença cardiovascular; FIB: fibrinogênio; LEUC: leucócitos; Ox-LDL: lipoproteína de baixa densidade oxidada; RAP: raspagem alisamento e polimento; RASUB: raspagem e alisamento subgingival; PCR: proteína

C-reativa; **Period.**: periodontite; **PI**: perda de inserção; **PS**: profundidade de sondagem; **PL**: perillipídico; **RX**: raio x; **SS**: sangramento a sondagem; ↓**signif.**: diminuição significativa; ↑**signif.**: aumento significativo; ; **#signif.**: diferençasignificativa **T**: grupo teste; **TNF-α** : fator necrose tumoral alfa; **TG**: triglicerídeos; **TSE**: taxa de sedimentação do eritrócitos; ↓: diminuiu; ↑: aumentou.; **ult.**: ultrassom; **VLDL**: lipoproteínas de muito baixa densidade

#### **4 OBJETIVO**

Esta dissertação tem por objetivo avaliar o impacto do tratamento periodontal na concentração sérica de PCR, perfil lipídico e hemoglobina glicada em pacientes cardiopatas participantes de um ensaio clínico randomizado com análise de 12 meses de acompanhamento.



## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Tipo de estudo

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 até o presente. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de serem incluídos. O protocolo de pesquisa deste estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* (NCT01609725) e publicado no *Trialsjournal.com* (SAFFI et al., 2013).

### 5.2 Participantes

Foram considerados elegíveis pacientes de ambos os sexos, maiores de 35 anos de idade, com diagnóstico de DAC crônica estável (evento ocorrido há mais de seis 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 realizado a partir de 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). A periodontite grave foi definida pela presença de pelo menos dois dentes com PS  $\geq 5\text{mm}$  e PI  $\geq 6\text{mm}$ , com presença de sangramento subgengival. 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.

### **5.3 Intervenções**

O tratamento periodontal foi realizado por dois periodontistas experientes (Ingrid Webb Ribeiro Sanada, Cassio 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 RASUB por quadrante, sob anestesia local, com curetas e limas periodontais, em um período de no máximo 14 dias.

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 os três primeiros meses e aos 6 e 12 meses. As manutenções estiveram sob responsabilidade de Stephanie Anagnostopoulos Friedrich.

O grupo controle consistiu de uma única sessão de profilaxia dentária consistindo de RAP e orientação de higiene bucal. Ao final dos 12 meses, os pacientes do grupo controle receberam tratamento intensivo idêntico ao provido para o grupo teste.

### **5.4 Atenção cardiovascular**

Todos os pacientes incluídos no presente estudo estavam recebendo cuidados cardiovasculares individualizados que consistiam de medicação e aconselhamento. Em relação à prescrição medicamentosa, o protocolo de atendimento cardiovascular nesta coorte inclui estatinas para a maioria dos pacientes. Quando recomendados, medicamentos hipoglicemiantes orais, insulina,

ácido acetilsalicílico e anti-hipertensivos também são prescritos. O aconselhamento inclui exercício físico principalmente diário, cessação do fumo e terapia dietética.

### **5.5 Cálculo amostral**

O tamanho da amostra foi calculado considerando a PCR como o desfecho primário do presente estudo. O tamanho amostral foi estimado considerando mudanças na PCR de 1,5mg/L (desvio-padrão=1,5) e 0,7mg/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 alfa 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 28 e 32 pacientes respectivamente nos 12 meses.

### **5.6 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.

### **5.7 Exame periodontal**

O exame clínico periodontal foi conduzido por um examinador (Márlon Munhoz Montenegro) 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 12 meses do término do tratamento. Foram registrados os índices de placa visível (IPV) e índice de sangramento gengival (ISG) (AINAMO E BAY, 1975), recessão gengival, PS e sangramento subgengival. A PI clínica foi obtida pela soma da PS e recessão gengival (SUSIN et al., 2004b).

### **5.8 Dados médicos, demográficos e comportamentais**

No início do estudo, um questionário estruturado foi aplicado a todos os participantes para obtenção dos dados médicos, demográficos e comportamentais. Registrou-se as seguintes informações: 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. 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 Associação Americana de Cardiologia definidas na diretriz 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, enquanto os fumantes reportaram fumar há no mínimo 35 anos. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado através da divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m) [peso (kg)/altura(m<sup>2</sup>)]. A pressão arterial foi verificada usando um esfigmomanômetro colocado no braço esquerdo, após o paciente permanecer sentado e descansado por 15 minutos.

### **5.9 Marcadores cardiovasculares sanguíneos**

No início do estudo e após 12 meses do término do tratamento, foram coletados 15ml de sangue de cada participante, com 12 horas 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*) e foi devidamente identificado para quantificação da concentração de citocinas inflamatórias.

Os marcadores de risco cardiovascular sanguíneos avaliados foram a PCR, hemoglobina glicada, TG, CT, 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).

Os TG, CT e as 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 ultrasensível foi realizado o método imunoturbidimétrico com látex (CRP\_2).

### **5.10 Reprodutibilidade do examinador**

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  $\pm 1$ mm) para PS e PI foram de 0,91 e 0,88, respectivamente.

### 5.11 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 sangramento subgingival 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. Essas variáveis periodontais foram comparadas utilizando testes t para amostras independentes (intergrupos) e dependentes (intragrupos).

O desfecho primário do presente estudo foi a concentração de PCR. Desfechos secundários compreenderam o perfil lipídico e a hemoglobina glicada. Essas variáveis apresentaram distribuição assimétrica e, portanto, testes não-paramétricos foram aplicados (teste de Mann-Whitney e Wilcoxon).

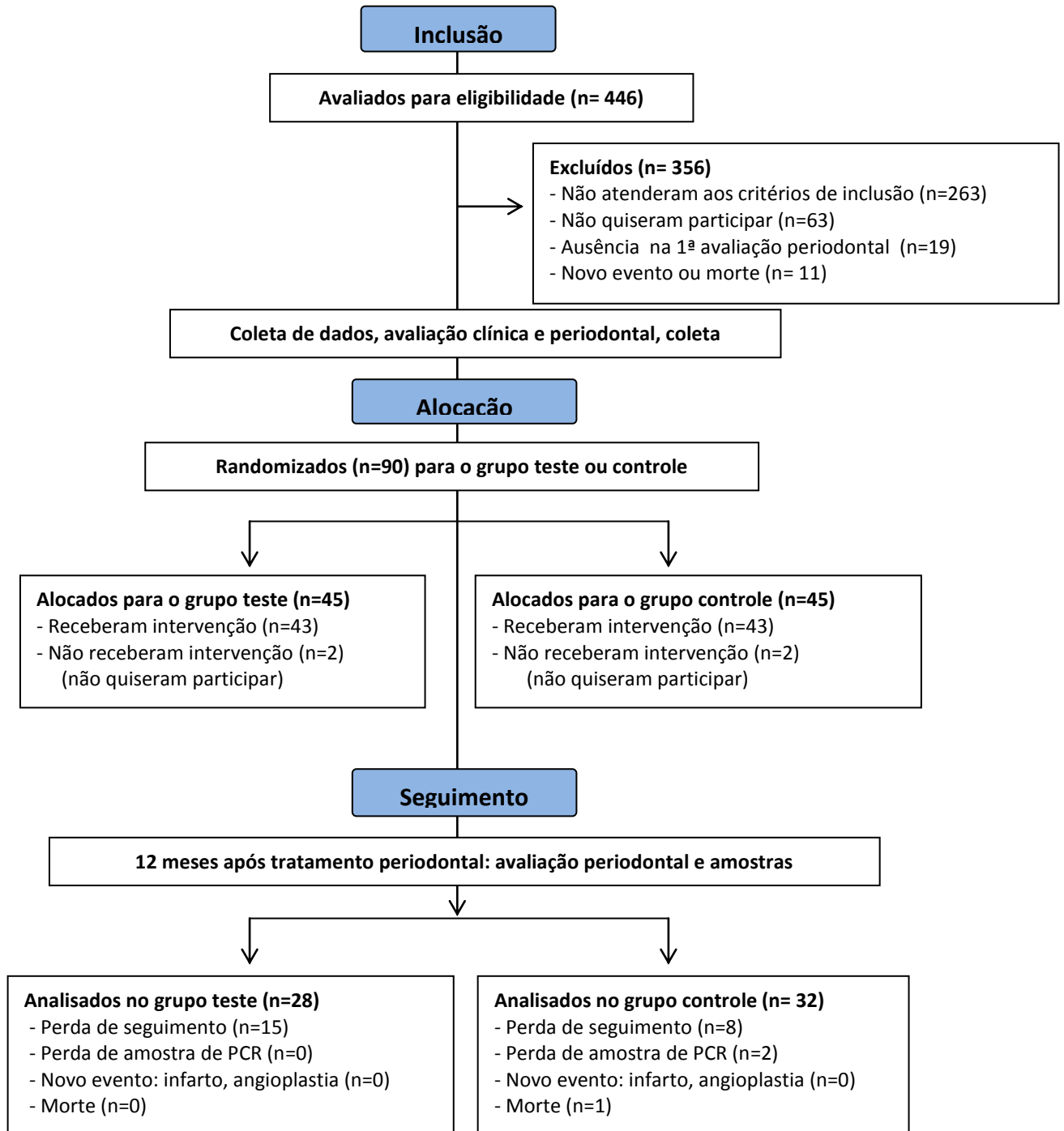
Análises estratificadas para PCR  $< 3\text{mg/L}$  e  $\geq 3\text{mg/L}$  foram realizadas. Foi utilizado nas análises o pacote estatístico STATA versão 14. Um valor de  $p < 0,05$  bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

## 6 RESULTADOS

Um total de 446 pacientes foi avaliado para elegibilidade, sendo que 263 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, 63 se recusaram a participar do estudo, 19 não compareceram na primeira avaliação periodontal e 11 apresentaram um novo evento agudo ou morte em menos de seis meses antes da randomização. Assim sendo, foram randomizados 90 pacientes, 45 em cada grupo. Destes, dois pacientes em cada grupo desistiram de participar do estudo. No final de 12 meses de seguimento, 28 pacientes do grupo teste e 32 do grupo controle foram analisados. Do total, 15 desistiram de participar do estudo no grupo teste e 8 desistiram de participar no grupo controle, além da perda de 2 amostras de sangue para a análise de PCR neste grupo (Figura 1).

A análise comparando os indivíduos participantes com os que foram perdidos ao longo de 12 meses demonstrou não haver diferença significativa quanto aos níveis basais de PCR (50% dos não respondentes e 43,3% dos respondentes tinham PCR < 3mg/L). Sobre as variáveis periodontais, não houve diferença significativa em relação à placa ( $82,3 \pm 14,9$  e  $77,4 \pm 18,8$  para os não respondentes e respondentes) e perda de inserção clínica ( $7,01 \pm 1,81$  e  $6,41 \pm 1,54$  para os não respondentes e respondentes). Os não respondentes tiveram significativamente maior PS ( $4,55 \pm 0,92$ ) do que os respondentes ( $4,13 \pm 0,76$ ).

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





A Tabela 1 demonstra as características da amostra na avaliação inicial. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as características demográficas, hábito de fumo e nível educacional entre os participantes alocados para o grupo teste em comparação com aqueles alocados para o grupo controle. Da mesma forma, as características metabólicas relacionadas ao diabetes, obesidade e pressão arterial. A análise de parâmetros sistêmicos em relação a suas respectivas metas terapêuticas também não revelou diferenças estatisticamente significativas.

A condição periodontal dos participantes ao longo do estudo está demonstrada na Tabela 2. Ao início, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para placa visível, sangramento gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção médias, assim como sangramento subgengival. Na avaliação após 12 meses, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para todos os descritores periodontais. As análises intragrupo ao longo do tempo apontaram para melhoras reveladas por diferenças estatisticamente significativas em todos os parâmetros periodontais no grupo teste. No grupo controle, foram observadas melhoras ao longo do tempo no IPV, ISG e sangramento subgengival. O número médio de dentes no início do estudo nos grupos controle e teste foi de  $20,2 \pm 4,5$  e  $18,6 \pm 5,6$  ( $p=0,25$ ). Nenhum dente foi extraído ao longo dos 12 meses de acompanhamento.

**Tabela 1.** Características da amostra na avaliação inicial.

<b>Variável*</b>	<b>Grupo controle (n=32)</b>	<b>Grupo teste (n=28)</b>	<b>P</b>
Idade (média±DP)	61,0±9,1	59,0±9,4	0,40
Sexo masculino (n/%)	10 (31,3)	6 (21,4)	0,47
Fumo			
Não fumante	10 (31,3)	11 (39,3)	
Ex-fumante	18 (56,3)	16 (57,1)	
Fumante	4 (12,5)	1 (3,6)	0,43
Cor da pele branca	23 (71,9)	20 (71,4)	1,00
Educação			
≤8 anos de estudo	19 (59,4)	14 (50,0)	
≥9 anos de estudo	13 (40,6)	14 (50,0)	0,60
Diabetes	12 (37,5)	1 (39,3)	1,00
Hemoglobina glicada (%)	6,52±1,56	7,02±1,91	0,27
História de infarto	26 (81,3)	23 (82,1)	1,00
Obesidade			
Peso normal	8 (25,0)	4 (14,3)	
Sobrepeso	14 (43,8)	17 (60,7)	
Obeso	10 (31,2)	7 (25,0)	0,39
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	28,2±4,3	28,0±3,5	0,86
Uso de estatinas	32 (100,0)	28 (100,0)	-
Uso de AAS	29 (90,6)	27 (96,4)	0,62
Uso de hipoglicemiantes oral	14 (43,8)	12 (42,9)	1,00
Pressão arterial sistólica (mmHg)	126,9±17,1	124,6±17,9	0,61
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77,8±7,5	76,8±11,2	0,68
<b>Metas terapêuticas</b>			
PCR <3 mg/L	19 (59,4)	15 (53,6)	0,80
Triglicerídeos <150mg/dl	19 (59,4)	15 (53,6)	0,80
Colesterol total <200mg/dl	27 (84,4)	23 (82,1)	1,00
LDL-C <100mg/dl	28 (87,5)	23 (82,1)	0,72
HDL-C (homens ≥40mg/dl - mulheres ≥50mg/dl)	12 (37,5)	10 (35,7)	1,00
Hemoglobina glicada ≤7%	25 (78,1)	18 (64,3)	0,26

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

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

	<b>Inicial</b>	<b>12 meses</b>	<b>p*</b>
<b>Índice de Placa visível (%)</b>			
Controle	75,8±14,7	44,1±20,6	<0,001
Teste	79,1±22,8	6,9±11,7	<0,001
p**	0.51	<0,001	
<b>Sangramento gengival (%)</b>			
Controle	50,7±22,6	33,7±18,9	<0,001
Teste	58.8±29,2	1,9±7,4	<0,001
p**	0.23	<0,001	
<b>PS média (mm) calculada com pior sítio de cada dente</b>			
Controle	3,9±0,6	4,4±1,0	0,01
Teste	4,3±0,9	2,5±0,8	<0,001
p**	0.06	<0,001	
<b>PI média (mm) calculada com pior sítio de cada dente</b>			
Controle	6,1±1,3	6,4±1,3	0.08
Teste	6,8±1,8	5,1±1,4	<0,001
p**	0,10	0,001	
<b>Sangramento subgengival (%)</b>			
Controle	89,6±9,5	73,8±24,3	0,001
Teste	93,9±9,9	6,4±18,5	<0,001
p**	0.09	<0,001	

\*Comparação intragrupo; \*\*Comparação intergrupos; P- valores dos testes t.

A Tabela 3 demonstra os resultados médios de proteína C-reativa, perfil lipídico e hemoglobina glicada do longo do estudo. Em ambos os tempos experimentais não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos referidos parâmetros entre os grupos. Semelhantemente, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas intragrupos ao longo do tempo.

A Tabela 4 mostra os resultados da análise estratificada para PCR inicial. No grupo controle houve um aumento estatisticamente significativo nos níveis de PCR nos pacientes com níveis basais de PCR abaixo de 3mg/L, sendo que no grupo teste não houve mudança nos mesmos. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao final de 12 meses. Nos pacientes com PCR acima de 3mg/L, não foram observadas mudanças significativas tampouco diferenças entre os grupos. Quanto aos resultados periodontais dessa análise estratificada, o grupo teste apresentou PS e PI significativamente menores do que o grupo controle ao final de 12 meses tanto em pacientes com PCR baixa quanto alta.

**Tabela 3.** Proteína C-reativa, perfil lipídico e hemoglobina glicada ao longo do estudo nos grupos controle e teste (média±desvio-padrão / mediana, mínimo e máximo).

		Inicial	12 meses	p*
<b>Proteína C-reativa (mg/L)</b>	Controle	4,14±4,07 2,44 (0,32 – 12,94)	5,08±7,22 2,9 (0,27 – 37,8)	0,96
	Teste	4,27±4,77 2,79 (0,17 – 21,4)	4,85±7,85 1,96 (0,12 – 33,16)	0,17
	p**	0,91	0,34	
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	Controle	170,84±124,62 132,00 (62,00 – 518,00)	192,69±118,44 162,00 (64,00 – 692,00)	0,16
	Teste	198,00±133,32 142,00 (51,00 – 511,00)	216,32±151,12 143,00 (60,00 – 611,00)	0,38
	p**	0,34	0,85	
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	Controle	163,69±36,71 156,00 (106,00 – 253,00)	171,28±38,82 163,00 (100,00 – 246,00)	0,68
	Teste	169,28±37,27 165,00 (117,00 – 273,00)	177,21±39,12 170,00 (131,00 – 310,00)	0,06
	p**	0,58	0,67	
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	Controle	90,11±32,79 80,00 (28,40 – 158,40)	91,65±30,89 91,30 (13,20 – 155,6)	0,88
	Teste	91,40±34,25 94,30 (39,80 – 150,0)	93,91±33,02 93,00 (3,20 – 156,80)	0,43
	p**	0,92	0,71	
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	Controle	39,41±10,05 38,00 (23,00 – 65,00)	41,09±13,47 38,00 (22,00 – 84,00)	0,68
	Teste	38,29±8,69 35,00 (26,00 – 65,00)	40,04±9,86 39,00 (25,00 – 71,00)	0,07
	p**	0,72	0,91	
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>	Controle	6,52±1,57 6,05 (5,00 – 12,70)	6,67±1,56 6,00 (5,10 – 10,20)	0,54
	Teste	7,02±1,90 6,15 (4,50 – 12,60)	7,08±2,09 6,20 (4,50 – 12,00)	0,94
	p**	0,27	0,39	

\*Comparação intragrupo (teste de Wilcoxon); \*\*Comparação intergrupos (teste de Mann-Whitney)

**Tabela 4.** Proteína C-reativa, profundidade de sondagem, perda de inserção e sangramento subgengival em pacientes com PCR inicial acima e abaixo de 3mg/L.

		Inicial	12 meses	p*	
<b>PCR (mg/L)</b>	<b>Pacientes com PCR inicial &lt; 3 mg/L</b>				
	Controle (n=19)	1,41±0,83	5,02±8,85	0,04	
		1,32 (0,32 – 2,78)	1,84 (0,27 – 37,78)		
	Teste (n=15)	1,42 (0,91)	3,50±8,28	0,89	
		1,26 (0,17 – 2,90)	0,85 (0,34 – 33,16)		
	p**	1,00	0,26		
	<b>Pacientes com PCR inicial ≥ 3 mg/L</b>				
	Controle (n=13)	8,11±3,58	5,16±4,13	0,10	
		8,75 (3,85 – 12,94)	3,71 (1,01- 13,77)		
	Teste (n=13)	7,56±5,33	6,40±7,32	0,13	
	5,93 (3,34 – 21,40)	3,65 (0,12 – 23,66)			
p**	0,34	0,85			
<b>PS média (mm)</b>	<b>Pacientes com PCR inicial &lt; 3 mg/L</b>				
	Controle (n=19)	3,90±0,50	4,36±0,84	0,01	
	Teste (n=15)	4,21±0,90	2,35±0,36	<0,001	
	p**	0,21	<0,001		
	<b>Pacientes com PCR inicial ≥ 3 mg/L</b>				
	Controle (n=13)	4,05±0,68	4,46±1,27	0,18	
	Teste (n=13)	4,48±0,94	2,75±1,04	<0,001	
	p**	0,20	0,001		
	<b>PI média (mm)</b>	<b>Pacientes com PCR inicial &lt; 3 mg/L</b>			
		Controle (n=19)	5,80±1,04	6,10±1,05	0,04
Teste (n=15)		6,75±1,94	5,00±1,46	<0,001	
p**		0,08	0,02		
<b>Pacientes com PCR inicial ≥ 3 mg/L</b>					
Controle (n=13)		6,53±1,47	6,70±1,58	0,53	
Teste (n=13)		6,79±1,63	5,25±1,47	<0,001	
p**		0,66	0,02		

\*Comparação intragrupo (teste de Wilcoxon); \*\*Comparação intergrupos (teste de Mann-Whitney).

## 7 DISCUSSÃO

O presente estudo foi conduzido para verificar o impacto do tratamento periodontal sobre o perfil lipídico, níveis de PCR e hemoglobina glicada em pacientes de uma unidade terciária de cardiologia na cidade de Porto Alegre. Para tanto, um ensaio clínico randomizado foi realizado não tendo sido observados benefícios gerais nos desfechos sanguíneos cardiovasculares.

A interpretação dos resultados do estudo necessita ser realizada à luz de suas características metodológicas e da comparação com a literatura. Ensaio clínico randomizado constitui-se em um dos mais elevados graus de evidência (BERWANGER, O. et al 2006; FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W., 2006; PEREIRA, M. G, 2008). A ideia subjacente ao presente estudo inicia-se com as hipóteses levantadas de associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares por diferentes estudos epidemiológicos observacionais (GOMES-FILHO et al., 2011; KODOVAZENITIS et al., 2011; BOKHARI et al., 2014; FLORES et al., 2014; KAMPITS, C. et al, 2016; GÓRSKI et al 2016). Na sequência dos mesmos, estudos de intervenção já foram realizados demonstrando eventuais benefícios do tratamento periodontal sobre parâmetros sistêmicos relacionados às doenças cardiovasculares (BOKHARI, et al., 2009; BEHLE et al., 2009; SOUZA et al., 2016). A partir de ensaios clínicos, pode-se produzir o conhecimento de causalidade reversa, ou seja, de confirmar a participação de um agente na causa de um problema, a partir da eliminação desse fator através do tratamento (FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W., 2006; PEREIRA, M. G, 2008).

Este estudo apresenta uma característica peculiar em relação à literatura publicada até o presente. Trata-se de estudo realizado em indivíduos participantes de uma coorte de acompanhamento cardiovascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes já apresentaram eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, angina ou intervenções de revascularização cardíaca (SPOSITO et al., 2007; BAENA et al., 2012; BARQUERA et al., 2015). Assim, comprovadamente são indivíduos que têm risco cardiovascular. Por essa razão, são acompanhados sob o ponto de vista médico com fármacos, controle dietético e exercícios físicos. Assim, esta população teria mais potencial de beneficiar-se de

qualquer estratégia adicional para controle do risco cardíaco, especialmente tendo em vista a taxa de mortalidade elevada decorrente do mesmo.

A análise do presente estudo inicia-se com reflexão sobre características do mesmo para que a sua validade seja determinada. Assim, neste ensaio, princípios como randomização, cegamento do examinador, manutenção do sigilo de alocação, uso de grupos de comparação e controle de potenciais vieses foram adotados (FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W., 2006; PEREIRA, M. G, 2008).

Em um primeiro momento, é importante ressaltar que a taxa de resposta encontrada nesse período de 12 meses ficou diminuída em relação ao início. Estudos com duração de 12 meses ou mais têm reportado taxas relativamente elevadas de perdas de seguimento. Entretanto, a referida perda provavelmente deixa o estudo com um poder reduzido e a interpretação dos dados deve ser feita tendo esse fato considerado. Ao final, os grupos não apresentaram disparidade maior de número, o que infere que os procedimentos experimentais não foram responsáveis pela perda de seguimento. Além disso, a análise comparando os pacientes perdidos com os que se mantiveram aos 12 meses não demonstrou diferenças relevantes em características periodontais importantes e nos níveis do desfecho primário que foi a PCR.

A análise dos dados demográficos, exposição ao fumo, nível educacional, condições relacionadas a diabetes e obesidade, pressão arterial, assim como perfil lipídico e proteína C-reativa não diferiram ao início do estudo (Tabela 1). Essa situação é indicativa de que o processo de randomização foi efetivo em separar dois grupos comparáveis ao início, diminuindo vieses na interpretação dos resultados. É interessante ressaltar que o percentual de fumantes é baixo, assim como o uso de medicamentos é elevado, indicando parte da efetividade do tratamento cardiológico adotado.

Estudos que realizam tratamento periodontal, tanto com vistas a investigação do potencial terapêutico periodontal, como para determinar causalidade reversa têm seus resultados dependentes da qualidade do tratamento realizado. No presente estudo, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em todos os tempos experimentais nos parâmetros clínicos periodontais. Placa e



gingivite reduziram ao longo do estudo e demonstraram diferenças entre os grupos de tratamento periodontal, indicando que os indivíduos do grupo teste apresentaram um padrão adequado de higiene bucal ao final de 12 meses. Da mesma forma houve diferenças estatisticamente significativas na PS, PI e sangramento subgingival, parâmetros esses mais vinculados ao controle do biofilme subgingival. Com esses resultados, afirma-se que o tratamento teste realizado foi eficaz. Os resultados do tratamento periodontal encontrados foram semelhantes a estudos publicados na literatura (HADA et al., 2015; CAÚLA et al., 2014; BOKHARI, et al., 2009).

Um fato interessante observado foi que melhoras ao longo do tempo foram observadas nos parâmetros periodontais em ambos os grupos. Ensaios clínicos randomizados tendem a ser afetados pelo efeito Hawthorne, que é o efeito da participação em um estudo, que gera melhoras, mesmo naqueles que não recebem o tratamento (MCCAMBRIDGE, J et al, 20014). No que se refere a estudos em Odontologia, essas melhoras frequentemente são decorrentes de melhoras no controle de placa supragengival. Em que se pese os participantes terem somente recebido uma consulta de abordagem supragengival, a higiene bucal auto-realizada provavelmente foi responsável por melhoras no IPV, ISG, PS e sangramento subgingival. É digno de nota que a perda de inserção não apresentou diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo. Estudos na literatura mostram que o controle do biofilme supragengival tem capacidade de interferir no IPV, ISG, PS e sangramento subgingival, assim como em bactérias periodontopatogênicas habitantes da área subgingival (GOMES, S. C.; MARCANTINO, R. A. C. , 2004; GOMES, S. C., et al., 2014; ANGST, P. D. M; GOMES, S.C; OPPERMANN, R. V., 2015).

Os desfechos mais importantes do presente estudo são aqueles que se julga sub-rogados de problemas cardíacos, especialmente perfil lipídico, hemoglobina glicada e PCR. O perfil lipídico é representado pela dosagem de TG, CT, LDL-C e HDL-C que avaliam dislipidemia, elevando risco cardíaco. Já a hemoglobina glicada é utilizada como exame diagnóstico para diabetes, ela mede a concentração de glicose no sangue, refletindo o controle glicêmico. E a PCR foi escolhida como desfecho principal do presente estudo por ser um marcador de inflamação, altamente relacionada com eventos cardíacos (LAGRAND et al., 1999; RIDKER,

1999; ROSS, 1999; RIFAI; RIDKER, 2001; DE MAAT; KLUFT, 2001; SAFRANOW, K. et al. 2016).

Em relação ao perfil lipídico, altos níveis de colesterol LDL-C, baixas quantidades de colesterol HDL-C, assim como medidas elevadas de TG caracterizam a dislipidemia, a qual representa fator de risco para eventos cardíacos (ANSELL et al., 2005; BIRNER-GRUENBERGER et al., 2014). Diferentemente dos resultados obtidos no presente estudo, foram verificados efeitos positivos do tratamento periodontal sobre a dislipidemia em pesquisas anteriores (PUSSINEN et al., 2004; D'AIUTO et al., 2006; CAÚLA et al., 2014; TEEUW et al., 2014). O perfil dos indivíduos incluídos neste trabalho também pode ser uma possível explicação para essa diferença de resultados, visto que fazem acompanhamento médico multidisciplinar. Nesse sentido, o tratamento periodontal não adicionou benefícios aos parâmetros do perfil lipídico, o que não significa que esta terapia não seja benéfica em outros tipos de indivíduos.

O tratamento periodontal vem apresentando um grande potencial de melhora nos níveis de hemoglobina glicada em diabéticos, como demonstrado em alguns estudos (ACHARYA; THAKUR; MUDDAPUR, 2015; ALTAMASH; KLINGE; ENGSTRÖM, 2015). Tal influência é de grande valia, em vista das associações entre doenças periodontais e diabetes (BORGNAKKE et al., 2013), assim como o aumento de riscos a eventos cardiovasculares nesses pacientes. Entretanto, ao encontro dos resultados deste estudo, outros autores também apresentaram resultados controversos em relação a este potencial (MAURI-OBRA DORS et al., 2014; WANG et al., 2014).

No que se refere aos níveis de PCR, a análise bruta dos resultados não demonstrou benefícios concretos. Entretanto, foi realizada uma análise estratificada para PCR inicial, onde o grupo controle apresentou um aumento estatisticamente significativo nos níveis de PCR em pacientes com baixo risco cardíaco (PCR < 3mg/dL), sendo que no grupo teste os níveis se mantiveram estáveis. Todavia, no final de 12 meses não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Esse resultado necessita uma análise mais aprofundada, juntamente com citocinas inflamatórias que serão mensuradas no presente estudo futuramente, pois pode ser uma indicação do benefício do tratamento periodontal.

A interpretação dos resultados encontrados no presente estudo constitui-se em desafio, uma vez que existe um potencial de que a não identificação de diferenças seja devida ou ao número ou às características de indivíduos incluídos. A continuidade de estudos na área poderá elucidar as dúvidas que ainda existem. Entretanto, como doenças periodontais e doenças cardiovasculares compartilham fatores de risco, a intervenção em ambas faz parte do contexto de integralidade em saúde, que deve ser sempre buscado.

## **8 CONCLUSÃO**

O tratamento periodontal não representou benefício adicional sobre perfil lipídico, hemoglobina glicada e PCR em pacientes cardíacos graves que receberam tratamento em uma unidade terciária. No entanto, foi observada uma tendência de benefício em pacientes cardíacos com níveis basais controlados de PCR.

## REFERÊNCIAS

- ACHARYA, A.; THAKUR, S.; MUDDAPUR, M. Effect of scaling and root planing on serum interleukin -10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. **J Indian Soc Periodontol.**, v. 19, n. 2, p. 188–93, 2015.
- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, n. 4, p. 229–35, 1975.
- ALBANDAR, J. M.; RAMS, T. E. Risk factors for periodontitis in children and young persons. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 207–222, 2002a.
- ALBANDAR, J. M.; RAMS, T. E. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 7–10, 2002b.
- ALTAMASH, M.; KLINGE, B.; ENGSTRÖM, P.-E. Periodontal treatment and HbA1c levels in subjects with diabetes mellitus. **J Oral Rehabil.**, n. 7, p. n/a–n/a, 2015.
- ANDERSSON, C. et al. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. **Am Heart J**, v. 168, n. 6, p. 878–83, 2014.
- ANGST, P. D. M.; GOMES, S.C.; OPPERMANN, R. V. Do controle de placa ao controle do biofilme supragengival: o que aprendemos ao longo dos anos? **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 69, n. 3, p. 252-9, 2015.
- ANSELL, B. J. et al. High-density lipoprotein function recent advances. **J Am CollCardiol**, v. 46, n. 10, p. 1792–98, 2005.
- ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol.**, v. 4, n. 1, p. 1–6, 1999.
- ARMITAGE, G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. **Periodontol 2000.**, v. 34, p. 9–21, 2004.
- BAELUM, V. et al. Periodontal conditions among adults in Southern Thailand. **J Periodontal Res**, v. 38, n. 2, p. 156–63, 2003.
- BAENA, C. P. et al. Tendency of mortality in acute myocardial infarction in Curitiba (PR) in the period of 1998 to 2009. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 98, n. 3, p. 211–17, 2012.
- BAHEKAR, A. A. et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. **Am Heart J.**, v. 154, n. 5, p.830–37, 2007.
- BARQUERA, S. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Arch Med Res**, v. 46, n. 5, p. 328–38, 2015.

BECK, J. D. et al. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 127–41, 1998.

BEHLE, J. H. et al. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. **J Clin Periodontol**, v. 36, n. 4, p. 287–94, 2009.

BERTSCH, T. et al. C-reactive protein and the acute phase reaction in geriatric patients. **Z Gerontol Geriatr.**, v. 48, n. 7, p. 595–600, 2015.

BERWANGER, O. et al. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial - Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado – princípios para avaliação crítica da literatura médica. **Rev Bras Hipertens** vol.13, n. 1, p. 65-70, 2006.

BIRNER-GRUENBERGER, R. et al. Understanding high-density lipoprotein function in disease: Recent advances in proteomics unravel the complexity of its composition and biology. **Prog Lipid Res.**, v. 56C, p. 36–46, 2014.

BLAIZOT, A. et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. **Int Dent J.**, v. 59, n. 4, p. 197–209, 2009.

BODEN, W. E. High-Density Lipoprotein Cholesterol as an Independent Risk Factor in Cardiovascular Disease : Assessing the Data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. **Am J Cardiol**,v. 86, n.12A, p. 19L–22L , 2000.

BOKHARI, S. A. H. et al. Non-Surgical Periodontal Therapy Lowers Serum Inflammatory Markers: a pilot study. **J Periodontol.**, v. 80, n. 10, p.1574–80, 2009.

BOKHARI, S. A. H. et al. Poor oral health and coronary artery disease: a case-control study. **J Periodontol**, v. 83, n.11, p.1382-7, 2012.

BOKHARI, S. A. H. et al. Periodontitis in Coronary Heart Disease Patients: Strong Association between Bleeding on Probing and Systemic Biomarkers. **J Clin Periodontol.**, v. 41, n.11, p. 1048–54, 2014.

BORGNAKKE, W. S. et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. **J Periodontol.**, v. 84, n. 4-s, p. S135–S152, 2013.

BUHLIN, K. et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 36, n. 7, p. 541–49, 2009.

BURT, B.; RESEARCH, S. IENC. AND T. C. OF THE A. A. OF P. Position paper:epidemiology of periodontal diseases. **J Periodontol**, v. 76, n. 8, p. 1406–19, 2005.

CAÚLA, A. L. et al. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. **J Clin Periodontol.** , v. 41, n. 9, p. 875–82, 2014.

CEM GABAY, A. I. K. A -p p o s r i. **N Engl J Med**, v. 11, n. ?, p. 448–454, 1999.

CHÁVARRY, N. G. et al. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. **Oral Health Prev Dent.**, v. 7, n. 2, p. 107–27, 2009.

CHEN, L. et al. Effects of Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical Response, Serum Inflammatory Parameters , and Metabolic Control in Patients With Type 2 Diabetes. **J Periodontol.** v. 83, n. 4, p. 435–43, 2012.

CHIU, B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. **Am Heart J**, v. 138, n.5 Pt 2, p. S534–6, 1999.

CHOI, J.; JOSEPH, L.; PILOTE, L. Obesity and C-reactive protein in various populations : a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev. Mar**; v. 14, n. 3, p. 232– 44 , 2013.

COONEY, M. T. et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. **Atherosclerosis**, v. 206, p. 611–16, 2009.

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. 977–84, 2006.

D'AIUTO, F.; PARKAR, M.; TONETTI, M.S. Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health. **J Clin Periodontol**, v. 34, n. 2, p. 124-9, 2007.

DE MAAT, M. P.; KLUFT, C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. **Italian Heart Journal** v. 2, p.189–195, 2001.

DIVANI, A. A. et al. Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers. **Mediators Inflamm**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

EKE, P. I. et al. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. **J Periodontol**, v. 83, n.12, p. 1449–54 , 2012.

FIORINI, T. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. **J Periodont Res**, v. 48, n. 1, p. 126–133, 2013.

FIORINI, T. et al. Is there a positive effect of smoking cessation on periodontal health? A systematic review. **J Periodontol**, v. 85, n. 1, p. 83–91, 2014.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

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. **J Periodontol.**, v. 85, n. 4, p. 545–53, 2014.

FORBANG, N. I. et al. Peripheral Artery Disease and Non-Coronary Atherosclerosis in Hispanics: Another Paradox? **Prog Cardiovasc Dis.**, v. 57, n. 3, p. 237–43, 2014.

FORD, E. S. et al. Distribution and Correlates of C-Reactive Protein Concentrations among Adult US Women. **Clin Chem.**, v. 50, n. 3, p. 574–81, 2004.

FREEMAN, D. J. et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. **Diabetes.**, v. 51, n. 5, p. 1596–1600, 2002.

FREITAS-LIMA, L. C. et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. **Front Physiol.**, v. 6, article 304, p. 1–15, 2015.

FRIEDEWALD, V. E. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **J Periodontol.**, v. 80, n. 7, p. 1021–32, 2009.

GELSKEY, S. C. Cigarette smoking and periodontitis: methodology to assess the strength of evidence in support of a causal association. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 27, n. 1, p. 16–24, 1999.

GOMES, S. C., et al. Supragingival treatment as an aid to reduce subgingival needs: a 450-day investigation. **Braz Oral Res**, v. 28, n.1, p. 1-7, 2014.

GOMES, S. C.; MARCANTINO, R. A. C. Efeito do controle de placa bacteriana supragengival sobre indicadores clínicos e microbiológicos subgengivais: revisão de literatura. **Periodontia**, v. 14, n.2, p. 45-52, 2004.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. **J Periodontol.**, v. 82, n. July, p. 969–78, 2011.

GORDON, D. J. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. **Circulation.**, v. 79, n. 1, p. 8–15, 1989.

GÓRSKI et al. The Association Between Dental Status and Systemic Lipid Profile and Inflammatory Mediators in Patients After Myocardial Infarction. **Adv Clin Exp Med**, v. 25, n. 4, p. 625–630, 2016.

HADA, D. S. et al. Effect of Nonsurgical Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. **J Periodontol.** v. 86, n.11, p. 1201-11, 2015.

HARASZTHY, V. I. et al. Evidence for the role of highly leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis. **J Periodontol**, v. 71, n. 6, p. 912–22, 2000.



HAVERKATE, E. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. **Lancet.**, v. 349, n. 9050, p. 462–66, 1997.

HEMERICH, D. et al. Impact of carotid atherosclerosis loci on cardiovascular events. **Atherosclerosis**, v. 243, n. 2, p. 466–68, 2015.

HERZBERG, M. C.; MEYER, M. W. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. **J Periodontol**, v. 67, n. 10 Suppl, p. 1138–42, 1996.

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.

HINODE, D. et al. Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin. **Oral Microbiol Immunol**, v. 13, n. 1, p. 55–58, 1998.

HUGOSON, A.; SJÖDIN, B.; NORDERYD, O. Trends over 30 years, 1973-2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 5, p. 405– 14, 2008.

HUTCHINSON, W. L. et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age- related values in the adult general population. **Clin Chem.**, v. 46, n. 7, p. 934–38, 2000.

IMHOF, A. et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. **Lancet**, v. 357, n. 9258, p. 763–767, 2001.

IMHOF, A. et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. **Clin Chem.**, v. 49, n. 4, p. 669–72, 2003.

JAYE, D. L.; WAITES, K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 16, n. 8, p. 735–46, 1997.

KAMPITS, C. et al. Periodontal disease and inflammatory blood cytokines in patients with stable coronary artery disease. **J Appl Oral Sci**, v. 25, n.4, 2016.

KASAPIS, C.; THOMPSON, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. **J Am Coll Cardiol**, v. 45, n. 10, p. 1563–69, 2005.

KHADER, Y. S.; ALBASHAIREH, Z. S. M.; ALOMARI, M. A. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: A meta-analysis. **J Periodontol.**, v. 75, n. 8, p. 1046–53, 2004.

KHERA, A. et al. Race and Gender Differences in C-Reactive Protein Levels. **J Am Coll Cardiol.**, v. 46, n. 3, p. 464–69, 2005.

KODOVAZENITIS, G. et al. Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. **J Dent.**, v. 39, n. 12, p. 849–54, 2011.

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.

KOROMANTZOS, P. A. et al. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on C-Reactive Protein, Oxidative Stress, and Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 Levels in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Study. **J Periodontol**, v. 83, n. 1, p. 3-10, 2012.

LADEIRAS-LOPES, R. et al. Atherosclerosis : Recent trials , new targets and future directions. **Int J Cardiol.**, v. 192, p. 72–81, 2015.

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

LAKOSKI, S. G. et al. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. **Am Heart J**, v. 152, n. 3, p. 593–98, 2006.

LAMSTER, I. B. et al. The relationship of periodontal disease to diseases and disorders at distant sites Communication to health care professionals and patients. **J Am Dent Assoc.**, v. 139, n. 10, p. 1389–97, 2008.

LEVITZKY, Y. S. et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. **Atherosclerosis**, v. 201, n. 1, p. 217–24, 2008.

LIUZZO, G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. **N Engl J Med**, v. 331, n. 7, p. 417–24, 1994.

LÓPEZ, N. J. et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. **J Periodontol.** v. 83, n. 3, p. 267-78, 2012.

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.

MATTILA, K. J. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. **BMJ**, v. 298, n. 6676, p. 779–81, 1989.

MCCAMBRIDGE, J.; WITTON, J.; ELBOURNE, D.R. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n.3, p. 67-77, 2014.

MENDALL, M. A. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. **Eur Heart J**, v. 21, n. 19, p. 1584–90, 2000.

MEURMAN, J. H.; SANZ, M.; JANKET, S. J. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 15, n. 6, p. 403–13, 2004.

MEYER, M. W.; GONG, K.; HERZBERG, M. C. Streptococcus sanguis-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. **InfectImmun.**, v. 66, n. 12, p. 5906–14, 1998.

MILLER, M. Sensitive C-Reactive Protein in Patients With Combined Hyperlipidemia. **Am J Cardiol.**v. 89, n. 01, p. 468–69, 2002.

MONTEBUGNOLI, L. et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 2, p. 188–92, 2005.

NAKAMURA, Y. et al. Prevalence of periodontitis and optimal timing of dental treatment in patients undergoing heart valve surgery. **Interact Cardiovasc ThoracSurg.**, v. 12, n. 5, p. 696–700, 2011.

NAZMI, A; OLIVEIRA, I. O.; VICTORA, C. G. Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. **Braz J MedBiol Res**, v. 41, n. 5, p. 357–67, 2008.

NIBALI, L. et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. **J Clin Periodontol.**, v. 34, n. 11, p. 931–37, 2007.

NIJMAN, R. G. et al. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and the Lab-Score for Detecting Serious Bacterial Infections in Febrile Children at the Emergency Department: A Prospective Observational Study. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 33, n. 11, p. 273–79, 2014.

OFFENBACHER, S. et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 233–50, 1998a.

OFFENBACHER, S. et al. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. **J Dent Educ**, v. 62, n. 10, p. 852–58, 1998b.

OFFENBACHER, S. et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontaltherapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. **J Periodontol**, v. 80, n. 2, p. 190–201, 2009.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 4, p. 277–90, 2008.

- PEREIRA, M. G. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- PUSSINEN, P. J. et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoproteinemia. **J Lipid Res.**, v. 45, n. 1, p. 139–47, 2004.
- 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.
- RIDKER, P. M. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation.**, v. 97, n. 5, p. 425–28, 1998.
- RIDKER, P. M. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. **Blood Coagul Fibrinolysis.**, v. 10 Suppl 1, p. S9–12, 1999.
- RIDKER, P. M. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, n. 12, p. 836–43, 2000.
- RIDKER, P. M.; HAUGHIE, P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. **J Investig Med**, v. 46, n. 8, p. 391–95, 1998.
- RIFAI, N.; RIDKER, P. M. High-Sensitivity C-Reactive Protein : A Novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. **Clin Chem**, v. 411, p. 403–11, 2001.
- ROSS, R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. **Am Heart J**, v. 138, n. 5 Pt 2, p. S419–20, 1999.
- SAFFI, M. A. 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. **Trials**, v. 14, p. 283, 2013.
- SAFRANOW, K. et al. Inflammation markers are associated with metabolic syndrome and ventricular arrhythmia in patients with coronary artery disease. **Postepy Hig Med Dosw (Online)**, v. 70, p.56-66, 2016.
- SBC. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 6, p. e179–e264, 2009.
- SBC. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, V. 101, n. 4 (suplemento 1), p. 1-22, 2013.
- 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.

SCHNABEL, R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. **The Lancet**, v. 386, n. 9989, p. 154–62, 2015.

SEGAL, I. et al. Use of time from fever onset improves the diagnostic accuracy of C-reactive protein in identifying bacterial infections. **Arch Dis Child**., v. 99, n. 15, p. 974-8p., 2014.

SELVIN, E.; PAYNTER, N. P.; ERLINGER, T. P. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 1, p. 31–39, 2007.

SHEIHAM, A. Oral health, general health and quality of life. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 9, p. 644, 2005.

SILVER, J. G.; MARTIN, A. W.; MCBRIDE, B. C. Experimental transient bacteraemias in human subjects with clinically healthy gingivae. **J Clin Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 33– 36, 1979.

SIMÃO, A. F. et al. I Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - Executive Summary. **Arq. Bras. Cardiol.**, p. 420–31, 2014.

SIMS, T. J. et al. Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 29, n. 6, p. 551– 62, 2002.

SLADE, G. D. et al. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **J Dent Res**, v. 79, n. 1, p. 49–57, 2000.

SOUZA, A. B. et al. Short-term changes on C-reactive protein (CRP) levels after non-surgical periodontal treatment in systemically healthy individuals. **Clin Oral Invest**, 2016 April 12.

SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq BrasCardiol**, v. 88, Suppl 1, p. 2–19, 2007.

STONE, N. J.; BILEK, S.; ROSENBAUM, S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Update: Adjustments and Options. **Am J Cardiol**, v. 96, n. 4, p. 53–59, 2005.

SUSIN, C. et al. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. **J Periodontol**, v. 75, n. 7, p. 1033–41, 2004a.

SUSIN, C. et al. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. **J Clin Periodontol**, v. 31, n. 11, p. 951–58 , 2004b.

SUSIN, C. et al. Tooth loss and associated risk indicators in an adult urban population from south Brazil. **Acta Odontol Scand**, v. 63, n. 2, p. 85–93, 2005.

SUSIN, C. et al. Tooth loss in a young population from south Brazil. **J Public HealthDent**, v. 66, n. 2, p. 110–15, 2006.

TAYLOR, G. W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 99–112, 2001.

TAYLOR, B. et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. **Eur J Oral Sci**, v. 118, p. 350–356, 2010.

TEEUW, W. J. et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile : a systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, Jan; 41(1):70-9, 2014.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E.; WORKSHOP, W. GROUP 1 OF THE JOINT E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Clin Periodontol**, v. 40 Suppl 1, p. S24–9, 2013.

TONETTI, M.S. et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. **N Engl J Med**. v. 356, n.9, p. 911-20, 2007.

USHIDA, Y. et al. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. **J Clin Periodontol**, v.35, p. 969–975, 2008.

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. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 7, p. 681–687, 2013.

VIGUSHIN, D. M.; PEPYS, M. B.; HAWKINS, P. N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. **J Clin Invest.**, v. 91, n.4, p. 1351–1357, 1993.

WANG, W.; KRISHNAN, E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. **Rheumatology (Oxford)**, v. 54, n. 1, p. 91–5, 2014.

WEHMEYER, D.D.S. et al. A Randomized Controlled Trial of Intensive Periodontal Therapy on Metabolic and Inflammatory Markers in Patients With ESRD: Results of an Exploratory Study. **Am J Kidney Dis**. March, v. 61, n. 3, p. 450–458, 2013.

WEIDLICH, P.; MOREIRA, C. H. C. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm / low birth weight : a randomized controlled clinical trial. **ClinOral Investig.**, v. 17, n. 1, p. 37–44, 2013.

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

XAVIER, H. T. et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 101, n. 4 Suppl 1, p. 1–20, 2013.

ZINGG, S. et al. Associations between cardiovascular risk factors, inflammation, and progression of carotid atherosclerosis among smokers. **Nicotine & Tobacco Research**, Nov 16, p. 1–6, 2015.

ZULIANI, G. et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly : The role of central obesity Data from the InChianti study. **Atherosclerosis**. Apr; 203(2):626-32, 2009.

## ANEXOS

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

	<b>UFRGS</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL	<b>PRÓ-REITORIA DE PESQUISA</b> Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs	
<b>CARTA DE APROVAÇÃO</b>			
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 Mortenegro - Aluno de Mestrado desde 01/06/2010 Manuela Furtado Flores - Aluno de Mestrado desde 01/06/2010			
<i>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.</i>			
Porto Alegre, Quinta-Feira, 16 de Setembro de 2010			
 JOSÉ ARTUR BOGO CHIES Coordenador da comissão de ética			
1			



## **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: \_\_\_\_\_

Pesquisador \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

## ANEXO 3 – ENTREVISTA

Data  /  /  2 0   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  /  /  1 9

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: \_\_\_\_\_

Prévio: 0 = não apresenta; 1 = 1/2; 2 = comprometido até 1/3 da raiz; 3 = comprometido até metade da raiz; 4 = comprometido até a base; 5 = comprometido até a base com perda óssea; 6 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção; 7 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção e abcesso; 8 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção e abcesso e fístula; 9 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção e abcesso e fístula e necrose do tecido de preenchimento.

Perdas de tecido ósseo: 1 = 1/3; 2 = 1/2; 3 = 2/3; 4 = comprometido até a base; 5 = comprometido até a base com perda óssea; 6 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção; 7 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção e abcesso; 8 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção e abcesso e fístula; 9 = comprometido até a base com perda óssea e formação de furção e abcesso e fístula e necrose do tecido de preenchimento.

CPDP: 0 = estável; 1 = estável; 2 = não estável; 3 = não estável; 4 = não estável; 5 = não estável; 6 = não estável; 7 = não estável; 8 = não estável; 9 = não estável.

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**104 (Dentário, Ligamento)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**105 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**106 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**107 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**108 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**109 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**110 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**111 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**112 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**113 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**114 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**115 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37

**116 (Mucosa, Injetado)**

47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37
47	36	40	48	44	45	42	41	31	32	33	34	35	36	37