

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
DOUTORADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA/PERIODONTIA**

**SILVIA MARIA ZANELLA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE CRÔNICA, PERDA DENTÁRIA E  
MARCADOR INFLAMATÓRIO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

**PORTO ALEGRE**

**2017**

SILVIA MARIA ZANELLA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE CRÔNICA, PERDA DENTÁRIA E  
MARCADOR INFLAMATÓRIO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Linha de pesquisa: Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das doenças da cavidade bucal e estruturas anexas.

Orientador: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing

PORTO ALEGRE

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Zanella, Silvia Maria  
ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE CRÔNICA, PERDA  
DENTÁRIA E MARCADOR  
INFLAMATÓRIO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES / Silvia  
Maria Zanella. -- 2017.

76 f.

Orientador: Cassiano Kuchenbecker Rösing.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2017.

1. Periodontite Crônica. 2. Perda Dentária. 3.  
Doença Coronária. 4. Marcador Inflamatório. 5. Proteína  
C reativa. I. Kuchenbecker Rösing, Cassiano, orient.  
II. Título.

Às minhas filhas **Anna Júlia e Anna Carolina**, meus grandes amores, ao meu pai **Silvio Zanella**, meu dentista e meu primeiro contato com a Odontologia e à minha mãe **Maria Dolores**, que é meu alicerce.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha Mãe, Maria Dolores, por ser uma leoa, por me ensinar a ter força, não reclamar e trabalhar... sempre, e muito! Obrigada por ser sempre meu alicerce mãe!!!!

Aos meus irmãos: Christian, por ser meu protetor, Chris por ser meu exemplo e Thiago por ter se tornado um anjo tão cedo e por isso me dado a chance de mudar tudo e buscar ser feliz, vivendo todos os dias como se fosse o último!

Ao meu grande parceiro de pesquisa: Fábio Bonalume, o médico radiologista mais competente e legal que eu conheci!!! Fábio, minha eterna gratidão! Minha admiração pelo companheirismo e disposição de compartilhar comigo tantas noites de sextas-feiras e manhãs de sábado, fazendo coletas.

Aos meus Orientadores:

Professor Dr Cassiano, você foi um orientador, um amigo, uma fonte inesgotável de sabedoria e uma usina de energia, mas que sempre me deixou segura e tranquila, quando nem eu acreditava que eu iria conseguir. Toda minha admiração e agradecimento por todos esses anos que me destes a possibilidade de aprender contigo. Meu muito obrigado!!!

Professor Dr Juarez, são quase 10 anos de orientação e amizade numa área que me abriu os olhos para a cardiologia. Nunca imaginei que iria gostar tanto de saber as coisas do coração!!!! Toda minha gratidão e admiração por ti. Obrigada sempre!!! Nunca vou esquecer do dia que me abriste as portas do Instituto de Cardiologia.

Agradeço ao querido, eficiente e atencioso aluno do último ano de graduação na Faculdade de Odontologia: Matheus Grunevald. Obrigada Matheus, você foi demais!!!!!!!!!!!!!!

Às minha amigas e colegas de consultório Ivana, Fernanda e Talita; meu eterno obrigada por fazerem parte da caminhada.

Aos meus colegas do PPG Odonto: adorei conhecer, dividir e aprender com vocês.

Aos professores do PPG Odonto, principalmente os da Perio: meu muito obrigada!

Ao professor Dr Alex Haas por ser exemplo e por papel tão relevante nesse trabalho!

Aos pacientes do setor de hemodinâmica do Instituto de Cardiologia do RS: vocês foram fundamentais: adorei dividir um pouquinho da vida com vocês.

Aos funcionários do Instituto de Cardiologia, meu muito obrigada! Vocês são o máximo.

À TODOS os meus pacientes de consultório que tiveram paciência de me ouvir falar durante quase 5 anos sobre o Doutorado e que torceram e vibraram comigo. Adoro vocês!

Aos meus amigos que por determinados longos períodos perderam a parceira de festa deles. Obrigada!!!!

À UFRGS por ser tão competente em transmitir conhecimento. Meu eterno orgulho de fazer parte desse seleto grupo!

## RESUMO

Periodontite crônica e perda dentária tornaram-se ferramentas úteis para estudar a hipótese de que a infecção/inflamação aumenta o risco de doenças cardiovasculares. Tem se demonstrado que a periodontite e suas consequências (perdas dentárias) têm o poder de elevar os marcadores inflamatórios sistêmicos, incluindo a proteína C-reativa, a qual é uma proteína aguda plasmática que é reconhecida como um preditor de infarto e se encontra aumentada em infecções. Com base no entendimento que o processo inflamatório sistêmico é o fator ligante entre as duas condições, o objetivo deste estudo foi analisar a associação entre edentulismo, perda dentária e parâmetros clínicos de periodontite crônica com inflamação sistêmica medida através de níveis de proteína C-reativa. Este estudo transversal controlado faz parte de um macro-projeto do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul que num estudo tipo consórcio incluiu 130 pacientes que receberam indicação para realizar cineangiocoronariografia. Os pacientes selecionados foram examinados entre dezembro de 2016 e outubro de 2017 e passaram por exame periodontal completo constando de índice de placa visível (IPV), sangramento à sondagem (SS), perda de inserção (PI), profundidade de sondagem (PS) em todos os dentes presentes nos seis sítios e também coletado o número de dentes perdidos e coleta de exames sanguíneos. A amostra foi dividida em 2 grupos: edêntulos (24,6%) e dentados (75,3%), sendo que maioria era homens (67,7%), com idade média de 63,30( $\pm$ 10,7) brancos (80%), com educação fundamental (70%), sedentários (62%), diabéticos (52%), hipertensos (74%) e com pelo menos um evento cardiovascular anterior (52%). As médias  $\pm$  desvio-padrão de PS foram de 3,36 $\pm$ 1,25; para Plos valores foram de 5,42 $\pm$ 1,85; IPV médio de 0,39 $\pm$ 0,25; e SS médio de 0,34 $\pm$ 0,23, com uma média de 13,44 $\pm$ 7,95 dentes. No modelo de regressão logística observou-se o efeito independente da perda dentária após ajustada para fumo e sexo. Conclui-se que a perda dentária está associada a incremento do risco cardíaco medido por inflamação sistêmica.

**Palavras-chave:** Cineangiocoronariografia. Doença coronária. Doença cardiovascular. Periodontite crônica. Perda dentária. Proteína C-reativa.

## ABSTRACT

Chronic periodontitis and tooth loss have become useful tools for studying the hypothesis that infection/inflammation increases the risk of cardiovascular disease. It has been shown that periodontitis and its consequences (tooth loss) have the power to elevate systemic inflammatory markers; one of these markers is C-reactive protein is an acute plasma protein that is recognized as a predictor of myocardial infarction and is increased in infections. Based on the understanding that the systemic inflammatory process is the linking factor between the two conditions the objective of this study was to analyze the association between edentulism, tooth loss and clinical parameters of chronic periodontitis with systemic inflammation measured through C-reactive protein levels. This controlled cross-sectional study is part of a macro-project of the Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, which in a consortium-type study included 130 patients who were indicated to perform coronary angiography. The selected patients were examined between December 2016 and October 2017 and underwent complete periodontal examination consisting of visible plaque index (VPI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), in six sites per tooth of all teeth present in addition to blood tests. The sample was divided into 2 groups: edentulous (24,6%) and dentate (75,3%) individuals. The majority were men (67.7%), with mean age of 63.30 ( $\pm$  10.7) whites (80%), hypertensive (74%) and with at least one previous cardiovascular event (52%). The means and standard deviation of PD were  $3.36 \pm 1.25$ ; for CAL mean values of  $5.42 \pm 1,85$ ; Mean VPI was  $0.39 \pm 0.25$ ; and BOP presented  $0.34 \pm 0.23$  as mean, with a mean of  $13.44 \pm 7.95$  teeth present. In logistic regression model, we observed the independent effect of tooth loss after adjustment for smoking and sex. It is concluded that tooth loss is associated with increased cardiac risk as measured by systemic inflammation.

**Keywords:** Coronary Angiography. Coronary Disease. Cardiovascular Diseases. Periodontitis. Tooth Loss. C-Reactive Protein.



## LISTA DE ABREVIATURAS

PC: Periodontite Crônica

DM: Diabetes Mellitus

DCV: Doenças Cardiovasculares

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

DAC: Doença Arterial Coronária

DAP: Doença Arterial Periférica

EMI: Espessamento Mio-Intimal das Carótidas

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

ECG: Ecocardiograma

AI: Angina Instável

AE: Angina Estável

SIMISSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável Sem Supradesnivelamento do Segmento ST

AVC: Acidente Vascular Agudo

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

MMP: Metaloproteinases da Matriz

EPC: Células Progenitoras Endoteliais

FTC: Fator de Células Tronco

Th1: T helper

PGE2: Prostaglandinas

PCR: Proteína C-reativa

IL: Interleucina

OR: Odd Ratio

TNF $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

<b>1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>10</b>
1.1 PERIODONTITE CRÔNICA .....	10
1.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES .....	11
<b>1.2.1 Doença arterial coronária .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.2 Doença das Carótidas (EMI) .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.3 Doença Arterial Periférica.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.4 Aterosclerose .....</b>	<b>21</b>
1.2.4.1 Stress e Força de Cisalhamento .....	24
1.2.4.2 Diabetes e reparação vascular .....	25
1.2.4.3 Disfunção Endotelial.....	26
1.2.4.4 Resposta auto-imune contra antígenos das placas ateroscleróticas .....	27
1.2.4.5 Cristalização do Colesterol .....	28
1.2.4.6 O papel da periodontite crônica na aterosclerose.....	29
<b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	34
3.2 TAMANHO AMOSTRAL .....	34
3.3 SELEÇÃO DE PACIENTES .....	34
3.4 SEQUENCIA DO ESTUDO.....	35
3.5 COLETA DE DADOS BUCAIS .....	36
<b>3.5.1 Confiabilidade dos exames .....</b>	<b>37</b>
3.6 ANÁLISE DOS DADOS ESTATÍSTICOS .....	39
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>7 RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO .....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO 1 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO 4 - EXAME PERIODONTAL.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO 5 - QUESTIONÁRIO AUTO-RELATO DOENÇA PERIODONTAL .....</b>	<b>74</b>

## **APRESENTAÇÃO**

Esta tese de doutorado foi desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em consórcio com o Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Trata-se de um projeto de caráter interdisciplinar e multiprofissional, em linha com os conhecimentos atuais que procuram estabelecer relações entre doenças da boca e de outras partes do organismo.

Nesse sentido, para fins da defesa de tese, a associação entre edentulismo e condições inflamatórias intra-buciais de indivíduos dentados foi explorada em relação a um desfecho marcador inflamatório sistêmico: os níveis de proteína C-reativa. O projeto maior também analisou outros desfechos e outras formas de diagnóstico cardiovascular (por exemplo doença arterial periférica, obstrução de vasos importantes, além de auto-relato de doença periodontal). Os dados adicionais serão trabalhados em momento posterior.

# 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1.1 PERIODONTITE CRÔNICA

A Periodontite Crônica (PC) é uma doença infecto-inflamatória resultante da interação entre microrganismos contidos nos biofilmes supra e sub gengivais. Essa inflamação de caráter crônico leva a uma destruição dos tecidos de suporte dos dentes: gengiva, ligamento periodontal e osso (LINDHE; HAMP; LÖE, 1975; SUSIN et al., 2004), sendo associadas a uma diversidade de agentes bacterianos (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2005). Nas periodontites, os patógenos periodontais residem no ambiente anaeróbico do sítio periodontal o que pode suplantar a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro desencadeando o processo de doença (SLOTS; TING, 1999). Pacientes com periodontite frequentemente são assintomáticos. Quando presentes, os sinais físicos e sintomas são inespecíficos e podem incluir gengivas edemaciadas, com alteração de cor, sangramento (espontâneo ou após a escovação e uso de fio dental), dentes com aparência longa (devido à recessão gengival), aumento do espaço entre os dentes, supuração entre a gengiva e os dentes, perda dentária, mobilidade, halitose e outras complicações como abscessos e lesões no osso alveolar (ARMITAGE, 2004). A periodontite, se não tratada, pode levar a perda dentária em diferentes faixas etárias ( LÓPEZ et al., 2017).

A PC é uma doença amplamente prevalente no mundo e apesar da dificuldade de protocolo unificado nos exames para diagnóstico das doenças periodontais muitos pesquisadores têm realizado levantamento epidemiológicos dada a importância das infecções orais no cenário científico atual por sua provável relação com outras doenças sistêmicas. Dados de PC em áreas urbanas e isoladas da América Latina indicam uma alta prevalência e baixa extensão de perda de inserção de moderada a grave. Estudos mostram uma maior destruição de tecidos de suporte dos dentes na América Latina do que nos EUA e Europa (Oppermann *et al.*, 2015). Já nos EUA, 50% da população adulta é afetada pela doença, com 10% sendo pela forma mais severa das PC (ALBANDAR, 2011).

Tratando-se de uma doença com alta prevalência, fatores de risco tem sido amplamente estudados para estratégias de cunho preventivo e terapêutico. Fumo, Diabetes Mellitus (DM), são considerados importantes no desenvolvimento e

progressão das PC. Outros fatores como nível sócio-econômico, idade, estresse, depressão, genética, obesidade, consumo de álcool, têm se mostrado plausíveis como fatores participantes da cadeia causal (GAIO et al., 2016; LÓPEZ et al., 2017).

## 1.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são consideradas um grande problema de saúde pública no mundo, sendo a causa mais comum de mortalidade. Aproximadamente 82% de mortes prematuras acontecem em países de média e baixa renda, o que em parte pode ser evitado. Estatísticas mostram que metade dessas mortes ocorre durante a vida produtiva dos indivíduos e as DCV são responsáveis pela maior parte delas correspondendo a 37%. O impacto sócio-econômico é alto, pois além das mortes prematuras, as DCV são responsáveis por incapacidade laboral, redução da renda familiar e redução da produtividade.

O gasto atual com saúde no Brasil é de aproximadamente 9,5% do PIB per capita. Dados da Organização Mundial de Saúde apontam gastos da saúde de 1078 dólares per capita no ano de 2012 no Brasil. Destes, 47,5% são financiados pelo governo, o que corresponde a 7,9% do gasto total do governo brasileiro. Neste mesmo período, países desenvolvidos gastam em média 4632 dólares per capita, que correspondem à média de 16,8% dos gastos governamentais com saúde. O custo das internações por doenças cardiovasculares é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares no Brasil e dados recentes do IBGE mostram que o Brasil está mudando muito rapidamente a sua estrutura etária, aumentando a proporção de idosos e a expectativa de vida do brasileiro. O envelhecimento tende a aumentar a incidência de DCV e, conseqüentemente os seus custos de forma exponencial (SIQUEIRA; SIQUEIRA FILHO; LAND, 2017).

Em todo o mundo, a incidência de óbitos por doenças cardiovasculares e circulatórias aumentou em um terço entre 1990 e 2010, de modo que, até 2015, uma em cada três mortes em todo o mundo foi devido a doenças cardiovasculares (LOZANO et al., 2012).

Os estudos epidemiológicos têm desempenhado um papel importante na elucidação dos fatores que predispõem a doenças cardiovasculares e no destaque das oportunidades de prevenção. Estima-se que um controle na melhora de todo

sistema cardiovascular reduzirá as mortes em 30% entre 2010 e 2030 (BENJAMIN et al., 2017).

Entre as DCV a Doença Arterial Coronária (DAC), a Doença Arterial Periférica (DAP) e o Espessamento Mio-Intimal de Carótidas (EMI) são doenças de origem isquêmica e compartilham os mesmos fatores de risco: a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes mellitus, o sedentarismo, o tabagismo, a dislipidemia, a obesidade e os fatores genéticos (antecedentes familiares). Todos esses fatores podem ser controlados para melhora ou piora por meio de diversas intervenções, tais como terapias farmacológicas, dietas, atividade física e mudança de comportamento.

### **1.2.1 Doença arterial coronária**

Há mais de 60 anos, desde o início da coorte de Estudos Framingham, o estudo da Doença Arterial Coronária (DAC) mudou de perspectiva. Pode-se, desde então, observar os fatores de risco com maior clareza e os desfechos nos pacientes que ainda não tinham sinais e sintomas claros de DAC: desde uma insuficiência cardíaca, angina estável, instável e morte súbita por entupimento das coronárias. Os pesquisadores recrutaram 5.209 homens e mulheres entre 30 e 62 anos da cidade de Framingham, Massachusetts, Estados Unidos da América e iniciaram a primeira fase de extensos exames físicos e entrevistas de estilo de vida que posteriormente analisariam para padrões comuns relacionados ao desenvolvimento de DCV. Desde 1948, os indivíduos continuaram a retornar ao estudo a cada dois anos para coletar uma história médica detalhada, exame físico e testes laboratoriais e, em 1971, iniciou outra fase de estudos, agora com uma segunda geração – 5.124 das crianças adultas dos participantes originais e seus cônjuges para participar de exames similares. Em 1994, a necessidade de estabelecer um novo estudo que refletisse uma comunidade mais diversificada de Framingham foi reconhecida e a primeira coalizão do Framingham Heart Study foi registrada. Em abril de 2002, o Estudo entrou em uma nova fase, com a introdução de uma terceira geração de participantes, os netos da Coorte Original (DAWBER; MEADORS; MOORE, 1951).

Dentre os dados observados na coorte desde então:

Para pessoas de 40 anos, o risco ao longo da vida de desenvolver DAC é de 49% nos homens e de 32% nas mulheres. Para aqueles que atingem 70 anos de idade, o risco vitalício é de 35% nos homens e 24% nas mulheres.

Para eventos coronários totais, a incidência aumenta abruptamente com a idade, nas mulheres mais tarde que nos homens por 10 anos. Para as manifestações mais graves da doença coronária, como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e a morte súbita, as mulheres ficam atrás dos homens com incidência em 20 anos, mas a proporção sexual para a incidência diminui progressivamente com a idade avançada. A incidência entre 65 e 94 anos, em comparação com as idades entre 35 e 64, mais que dobra em homens e triplica em mulheres.

Em mulheres pré-menopausa, manifestações graves de doença coronária, como IAM e morte súbita, são relativamente raras. Depois de estabelecida a menopausa, a incidência e a gravidade da DAC aumentam abruptamente, com taxas três vezes maiores que as das mulheres da mesma idade que permanecem pré-menopausa

Abaixo dos 65 anos de idade, a incidência anual de todos os eventos coronarianos em homens (12 por 1000) é superior à taxa de todos os outros eventos cardiovasculares ateroscleróticos combinados (7 por 1000); nas mulheres, é igual à taxa dos outros eventos (5 por 1000). Além dos 65 anos de idade, a doença coronariana ainda prevalece. Os eventos coronários compreendem 33 a 65 por cento dos eventos cardiovasculares ateroscleróticos em homens e 28 a 58 por cento em mulheres.

Na população masculina, a apresentação inicial de DAC frequentemente se apresenta como IAM e angina é um achado menos frequente. Aos 75 anos de idade, a apresentação inicial de doença coronariana em mulheres é mais provável que seja angina de peito do que IAM. Além disso, a angina nas mulheres é mais provável de ser descomplicada (80%), enquanto a angina nos homens geralmente ocorre após um IAM (66%). O infarto predomina em praticamente todas as idades em homens em quem apenas 20% dos infartos são precedidos por angina longa; a porcentagem é ainda menor se o IAM for silencioso ou não reconhecido. Além do sexo / gênero, outros fatores podem influenciar se a DAC se manifestará como um IAM agudo ou angina estável (GORDON et al., 1978; KANNEL, 1987; GO et al., 2006; BENJAMIN et al., 2017).

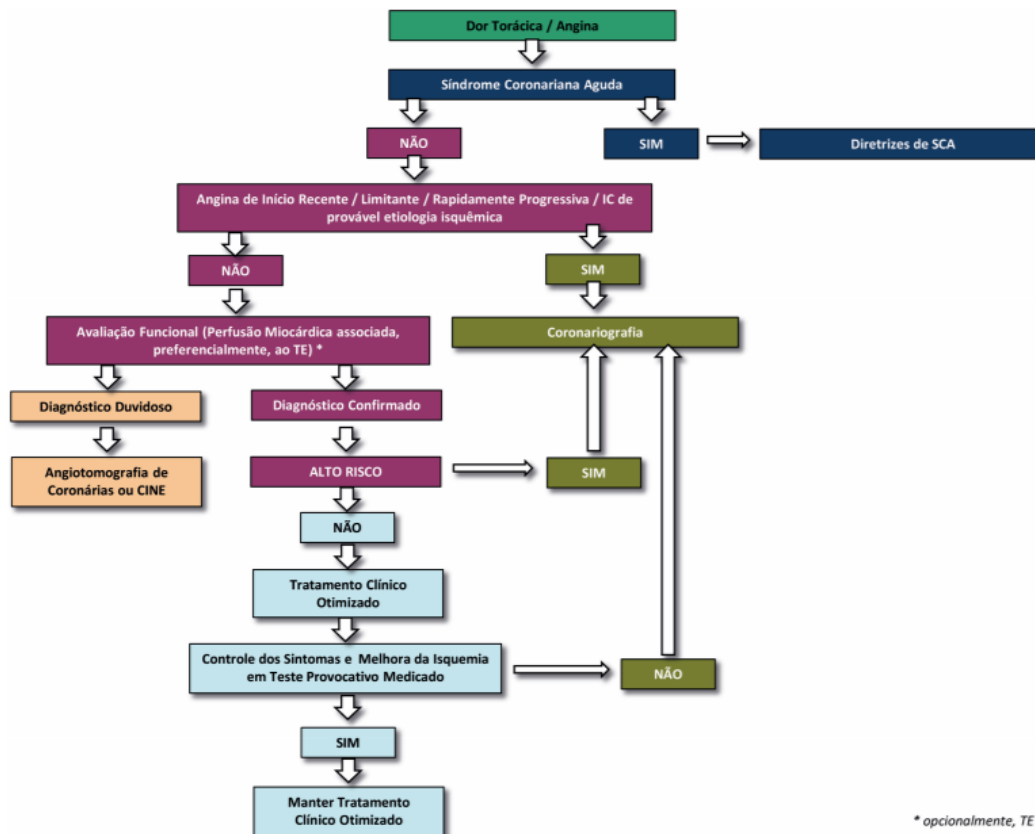
Embora muitos eventos cardiovasculares pareçam ocorrer sem aviso prévio, há uma grande chance da DAC silenciosa ser detectável enquanto evolui. Frequentemente esses pacientes têm um perfil de risco coronariano e sinais de doença isquêmica pré-sintomática. Estima-se que 2 a 4% da população em geral tenha comprometimento da circulação coronariana, que seria facilmente detectável por Exame de Ecocardiograma de esforço ou ambulatorial (ECG). A prevalência de DAC silenciosa pode chegar a 10% em homens assintomáticos com dois ou mais fatores de risco coronarianos principais (tabagismo, obesidade, história familiar de DAC, idade acima de 45 anos, diabetes mellitus, hipertensão ou hipercolesterolemia).

O diagnóstico de DAC estável, basicamente se divide em DAC subclínica e DAC manifesta. A identificação de indivíduos assintomáticos portadores de aterosclerose e, dessa forma, sob risco de eventos cardiovasculares agudos, como infarto e morte, é fundamental para instituição de tratamento e prevenção. Pacientes com sintomas (dor torácica) e com história clínica, sexo e idade podem ter estimada a probabilidade de comprometimento coronário. No diagnóstico de DAC manifesta busca-se achados de pesquisa relativos à angina. A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. As anginas são classificadas em instáveis (AI) e estáveis (AE). São tipicamente desencadeada ou agravadas por estresse emocional ou atividade física, e atenuadas pelo uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente acomete portadores de DAC com comprometimento de, pelo menos uma artéria epicárdica (CESAR et al., 2014).

Segunda a Diretriz de Doença Coronária Estável de 2014, a figura abaixo verifica o algoritmo de diagnóstico e estratificação de DAC (CESAR et al., 2014).



Figura 1- algoritmo de diagnóstico e estratificação de dac



Fonte: Cesar et al. (2014).

A angina instável (AI) é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar, sendo também a responsável pela maioria das internações em unidades coronarianas. Durante a evolução, uma parte destes pacientes desenvolve elevações nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico, configurando o quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnível do segmento ST. Estas duas entidades (AI e IAM), quando em conjunto, compõem as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST (depressão ou elevação de ondas ST durante um exame de ECG) (SIMISSST). O paciente com AI tem prognóstico variável quanto a eventos desfavoráveis como IAM, óbito, recorrência de angina e necessidade de revascularização miocárdica (NICOLAU et al., 2014).

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradensível do segmento ST, a tabela abaixo ilustra a estratificação do risco de morte desses pacientes (NICOLAU et al., 2014).

**Tabela 1 - estratificação do risco de morte de pacientes com AI e IAM**

	Alto	Moderado	Baixo
Variável prognóstica	Pelo menos uma das características seguintes deve estar presente:	Nenhuma característica de alto risco, mas com alguma das seguintes:	Nenhuma característica de risco intermediário ou alto, mas com alguma das seguintes:
História	Agravamento dos sintomas nas últimas 48 horas. Idade > 75 anos	Idade 70-75 anos Infarto prévio, doença cerebrovascular ou periférica, diabetes melito, cirurgia de revascularização, uso prévio de AAS	
Dor precordial	Dor prolongada (> 20 min) em repouso	Angina de repouso > 20 min, resolvida, com probabilidade de DAC moderada a alta. Angina em repouso ≤ 20 min, com alívio espontâneo ou com nitrato.	Novo episódio de angina classe III ou IV da CCS nas últimas duas semanas sem dor prolongada em repouso, mas com moderada ou alta probabilidade de DAC
Exame físico	Edema pulmonar, piora ou surgimento de sopro de regurgitação mitral, B3, novos estertores, hipotensão, bradicardia ou taquicardia		
Eletrocardiograma	Infradesnivel do segmento ST ≥ 0,5 mm (associado ou não a angina), alteração dinâmica do ST, bloqueio completo de ramo, novo ou presumidamente novo. Taquicardia ventricular sustentada	Inversão da onda T > 2 mm; ondas Q patológicas.	Normal ou inalterado durante o episódio de dor
Marcadores séricos de isquemia*	Acentuadamente elevados (p. ex., TnTC > 0,1 ng/ml)	Discretamente elevados (p. ex., TnTc entre 0,03 e 0,1 ng/ml)	Normais

\*Troponina I cardíaca (TnIc), Troponina T cardíaca (TnTc) ou creatinoquinase MB (CK-MB) (preferencialmente massa) elevados = acima do percentil 99; elevação discreta = acima do nível de detecção e inferior ao percentil 99.

AAS: ácido acetilsalicílico; DAC: doença arterial coronariana; CCS: Canadian Cardiovascular Society.

Fonte: Nicolau et al. (2014).

O termo Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) deve ser utilizado quando há evidência de necrose miocárdica em um contexto clínico de isquemia com elevação de marcadores de necrose miocárdica (preferencialmente troponina) acima do percentil 99 do limite máximo de referência, os quais são úteis para confirmar diagnóstico de infarto. A Tabela abaixo refere-se a características clínicas e de exames complementares com sua relação em termos de probabilidade de aparecimento de doença arterial coronariana.

**Tabela 2 - Probabilidade de sinais e sintomas serem devido a síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis secundária a doença obstrutiva coronariana**

Variáveis	Probabilidade alta	Probabilidade intermediária	Probabilidade baixa
História	Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica prolongada (> 20 minutos), em repouso, ou dor similar a quadro anginoso prévio. História de DAC, incluindo IAM	Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica como principal manifestação. Idade > 70 anos. Diabetes melito. Doença vascular periférica	Sintomas não sugestivos de isquemia miocárdica. Uso recente de cocaína
Exame físico	IC transitória, hipotensão, sudorese, edema pulmonar ou estertores		Desconforto torácico reproduzido pela palpação
ECG	Infradesnível do segmento ST (> 0,5 mm) novo ou presumivelmente novo, ou inversão da onda T > 2 mm com sintomas	Presença de ondas Q. Segmento ST ou ondas T anormais antigas	Achatamento ou inversão da onda T em derivações com ondas R predominantes. ECG normal
Marcadores bioquímicos	TnT, TnI ou CK-MB elevados.	Marcadores normais	Marcadores normais

*DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IM: insuficiência mitral; ECG: eletrocardiograma; TnT: troponina T; TnI: troponina I; CK-MB: creatinoquinase MB; ECG: eletrocardiograma.*

Fonte: Nicolau et al. (2014).

Desde 1991 a compreensão das DAC tem se expandido consideravelmente. Além de sinais clínicos, os avanços em pesquisas celulares e moleculares tem elucidado a fisiopatologia dessas doenças. Além disso, fatores de risco cardiovascular, como o colesterol elevado, hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo, são agora conhecidos por promover o estresse oxidativo e causar disfunção endotelial, iniciando uma cascata de eventos, incluindo alterações em mediadores vasoativos, respostas inflamatórias e remodelação vascular, que culmina na patologia dos órgãos-alvo (DZAU et al., 2006).

### 1.2.2 Doença das Carótidas (EMI)

Os sintomas e substratos patológicos da doença oclusiva de carótidas, foram pela primeira vez relatadas em 1951 por Fisher Muller, onde foi relacionada a doença aterosclerótica na bifurcação das carótidas com sintomas de isquemia nos olhos e cérebro (FISHER, 1951).

O encéfalo recebe 25% do sangue bombeado pelo coração. As carótidas, localizadas nas laterais do pescoço, são as principais artérias. O encéfalo recebe 25% do sangue bombeado pelo coração. As carótidas, localizadas nas laterais do pescoço, são as principais artérias que nutrem o encéfalo, ocupando principalmente os espaços dos sulcos entre os giros, externamente à massa encefálica. Como em qualquer outro tecido do corpo, o oxigênio e os nutrientes chegam sob pressão no interior das artérias, descarregando-os na zona dos capilares (onde os vasos sanguíneos atingem

seu menor calibre) e o gás carbônico e substâncias excretadas produzidos no tecido nervoso são drenados para o interior dos capilares que retornarão ao coração com o sangue sob baixa pressão no interior das veias.

O baixo fluxo sanguíneo e as embolias são as principais causas de isquemias transitórias ou permanentes. Se o fluxo de sangue for interrompido, denominamos a situação de acidente vascular cerebral ou AVC, popularmente conhecido como derrame cerebral. Como resultado, o tecido nervoso ficará momentaneamente sem oxigênio, situação chamada de isquemia cerebral. A redução do fluxo sanguíneo pode ocorrer pelo estreitamento das artérias (estenose), e sua principal causa é a aterosclerose (LIBERMAN et al., 2017).

A aterosclerose carotídea geralmente é mais grave dentro de 2 cm da bifurcação da artéria carótida comum e envolve predominantemente a parede posterior do vaso. A placa invade o lúmen da artéria carótida interna e muitas vezes se prolonga caudalmente para a artéria carótida comum. Uma configuração de ampulheta para a estenose geralmente se desenvolve com o tempo (LIBERMAN et al., 2017).

Uma alteração na função hemodinâmica cerebral pode ser um fator importante na ocorrência de sintomas e acidentes vasculares cerebrais em pacientes com estenose carotídea. O prognóstico de pacientes com acidente vascular cerebral devido a oclusão carotídea pode estar relacionado ao fluxo colateral. Além disso, pacientes sintomáticos têm uma reserva cerebrovascular mais comprometida em comparação com aqueles que são assintomáticos (HEDERA; BUJDÁKOVÁ; TRAUBNER, 1995).

Independentemente da sua localização, as placas carotídeas foram associadas a um risco aumentado de acidente vascular cerebral em um estudo observacional de homens e mulheres mais velhos (HOLLANDER et al., 2002) e aumento do risco de mortalidade em um estudo observacional de homens adultos mais velhos (STÖRK et al., 2004). Além de uma redução no diâmetro do vaso induzida pelo aumento da placa, o trombo pode se sobrepor no ateroma, o que aumentará ainda mais o grau de estenose. Assim, o mecanismo de AVC pode ser a embolia do material trombótico ou baixo fluxo devido à estenose com compensação colateral inadequada (LIBERMAN et al., 2017).

Diversas características da morfologia da placa podem ser usadas para identificar o risco sintomático. Estes incluem ulceração da placa, estrutura e composição da placa e volume da placa. As manifestações clínicas da estenose da artéria carótida são o sopro carotídeo e sintomas de isquemia. A estenose carotídea também pode existir na ausência de quaisquer sinais ou sintomas clínicos. Uma história de mais de um episódio discreto ocorrendo no mesmo território carotídeo, especialmente a combinação de eventos oftálmicos e hemisféricos ipsilaterais, é muito sugestiva de doença carotídea subjacente (TAKAYA et al., 2006).

### **1.2.3 Doença Arterial Periférica**

A Doença Arterial Periférica (DAP), resultante de doença aterosclerótica, leva a uma obstrução arterial periférica que pode ser silenciosa ou com uma variedade de sinais e sintomas indicativos de grave isquemia. As manifestações clínicas de insuficiência arterial são devido a diminuição de fluxo sanguíneo para a musculatura, e resultam em dor em grupos musculares afetados. A presença de úlceras nas extremidades são tidos como o mais clássico dos sinais da DAP (HIRSCH et al., 2006)

A prevalência de DAP aumenta progressivamente com a idade, começando a partir dos 40 anos e está associada com a presença de microrganismos vindos de outros sítios inflamatórios (BUDZYŃSKI et al., 2016) Sintomas como dor ao caminhar, dor nas extremidades durante o sono, úlceras nas extremidades que não cicatrizam.

A maioria dos pacientes (20 a 50%) são assintomáticos, (40 a 50% sentem alguma dor atípica nas pernas, (10 a 35%) tem claudicações clássicas e (1 a 2%) tem seus membros ameaçados. A detecção de DAP assintomática tem papel importante porque identifica pacientes com maior risco de aterosclerose em outros locais. Os pacientes com DAP assintomático identificados no rastreio também se beneficiam de terapias médicas (por exemplo, aspirina, redução de lipídios, controle da pressão arterial, cessação do tabagismo) que reduzem seu risco de infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte. (NORGREN et al., 2007)

Os fatores de risco para DAP são similares aqueles que promovem o desenvolvimento da Doença Arterial Coronária (DAC): gênero masculino, etnia negra, história familiar de aterosclerose, fumo, hipertensão, hiperlipidemia e homocisteínemia. O College of Cardiology e American Heart Association identificaram

os grupos com maior prevalência de DAP: pacientes entre 50 e 69 anos com história de tabagismo ou diabetes mellitus, pacientes entre 40 e 49 anos com diabetes e pelo menos mais um fator de risco para aterosclerose, pacientes com sintomas de claudicações nas pernas, pacientes com pulso anormal nas extremidades durante exame clínico e conhecida doença aterosclerótica em outros sítios (coronárias, carótidas, artérias renais) (ROOKE et al., 2013).

A dor das extremidades inferiores é o sintoma predominante em pacientes com DAP e é devido a diferentes graus de isquemia. Pacientes com DAP podem queixar-se de dor na panturrilha, coxa ou nádegas durante atividade física e aliviadas com descanso (ou seja, claudicação intermitente), dor atípica nas pernas ou dor constante no ante pé agravado pela elevação e aliviado pelo apoio (isto é, dor de repouso). Menos comumente, os pacientes podem apresentar dor difusa e severa nas extremidades inferiores como manifestação de isquemia de extremidade aguda (LE FAUCHEUR et al., 2010).

A dor dentro de um grupo definido de músculos que é induzida pelo exercício e aliviada com descanso define a claudicação intermitente clássica. A gravidade dos sintomas de claudicação relatados pelo paciente depende do grau de estenose, da eficácia da vascularização colaterais e do vigor do exercício físico. A percepção da claudicação pode variar de um desconforto incômodo para uma dor severa e debilitante que se torna uma limitação do estilo de vida.

Os sintomas clássicos da claudicação manifestam-se como dor de perna de esforço que começa depois de uma certa distância a pé, faz com que o paciente pare de andar e resolva dentro de 10 minutos de repouso, permitindo que o paciente retome novamente, tipicamente pela mesma distância após a qual a dor se repete. A claudicação pode apresentar unilateralmente ou bilateralmente, como dor nas nádegas, quadril, coxa, panturrilha ou pé, isoladamente ou em combinação. As relações habituais entre a localização da dor e o local anatômico correspondente do DAP são as seguintes:

1- claudicação das nádegas e do quadril - Pacientes com doença aorto-iliaca podem queixar-se de claudicação nas nádegas, quadril e, em alguns casos, nas coxas. A dor é muitas vezes descrita como dolorida na natureza e pode estar associada à fraqueza do quadril ou da coxa com a caminhada. Os pulsos em uma ou ambas as virilhas são diminuídos. O DAP aorto-iliaco bilateral que é grave o suficiente

para causar sintomas nas extremidades inferiores quase sempre causa disfunção erétil em homens. A síndrome de Leriche é a tríade de claudicação, pulsos femorais ausentes ou diminuídos e disfunção erétil.

2- claudicação da coxa - a oclusão aterosclerótica da artéria femoral comum pode induzir claudicação na coxa, no bezerro ou em ambos. Pacientes com doença isolada nas artérias femoral ou poplítea superficial têm pulsos de virilha normais, mas diminuem os pulsos distalmente.

3- claudicação de panturrilha - é a queixa mais comum. É geralmente descrito como dor crescente que é consistentemente reproduzida com exercícios e aliviada com o descanso. A dor nos dois terços superiores da panturrilha é geralmente devido à estenose superficial da artéria femoral, enquanto que a dor no terço inferior é devida a doença poplítea.

4- Claudicação do pé - A claudicação do pé geralmente é acompanhada por doença oclusiva dos vasos tibial e peroneal. A claudicação do pé isolada é incomum com PAD (FREDERICK; NEWMAN; KOHLWES, 2010; LE FAUCHEUR et al., 2010).

#### **1.2.4 Aterosclerose**

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, caracterizada por disfunção endotelial, inflamação vascular, acúmulo de lipídeos, colesterol, cálcio e debris celulares na camada íntima da parede de médios e grandes vasos (TOUSOULIS et al., 2011). Esse acúmulo de elementos em artérias musculares resulta na formação de placas, remodelação vascular e conseqüentemente estreitamento desses vasos sanguíneos ou precipitação de trombos que obstruem o fluxo sanguíneo do coração, causando doença cardiovascular; do cérebro, causando acidente vascular cerebral e das extremidades, causando doença arterial periférica.

A aterosclerose tem um complexo mecanismo que envolve a interação entre processos inflamatórios e fatores genéticos. Fatores de risco bem estabelecidos pela literatura como dislipidemias, diabetes mellitus, fumo, estilo de vida sedentário e idade estão presentes na vasta maioria ( $\geq 50\%$ ) dos pacientes com DCV. (TOUSOULIS et al., 2011)

Um aumento na concentração sanguínea de Apolipoproteína B (LDL) pode ser suficiente para iniciar a formação de uma placa aterosclerótica. Acredita-se que o

processo aterogênico seja desencadeado pela retenção subendotelial de lipoproteínas plasmáticas e por alterações inflamatórias mediadas por células endoteliais (LIBBY et al., 2011; BENTZON et al., 2014; HANSSON; LIBBY; TABAS, 2015; TABAS; GARCÍA-CARDEÑA; OWENS, 2015). As lesões contêm macrófagos derivados de monócitos e células T intercaladas com regiões acelulares contendo lipídios e detritos de células mortas, incorporadas em uma matriz extracelular composta de fibras de colágeno e outros constituintes produzidos principalmente por células de músculo liso vascular. A matriz colágena forma uma capa fibrosa que se sobrepõe à região rica em lipídeos no núcleo da placa. As lesões geralmente permanecem cobertas por um endotélio intacto até os estágios tardios. A eventual quebra da continuidade endotelial pode promover a progressão e a complicação da lesão ( HANSSON; LIBBY; TABAS, 2015).

As células da lesão aterosclerótica exibem características de inflamação, com macrófagos e células T que produzem uma série de mediadores, incluindo citocinas pró-inflamatórias, fatores coestimuladores para ativação imune, eicosanóides e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (LIBBY; LICHTMAN; HANSSON, 2013; HANSSON; LIBBY; TABAS, 2015). Muitos macrófagos internalizam/fagocitam o colesterol através de seus receptores e alguns também produzem citocinas anti-inflamatórias. Além disso, certas células T do fenótipo regulatório apresentam características anti-inflamatórias e imunossupressoras. Este delicado equilíbrio entre os sinais pró e anti-inflamatórios resulta em uma inflamação crônica progressiva e não progressiva (LIBBY; LICHTMAN; HANSSON, 2013).

A doença geralmente permanece em silêncio até que uma quebra da integridade na superfície arterial desencadeie a formação de um trombo. Ao ocluir o lúmen, o trombo ou embolo pode provocar sintomas isquêmicos que podem ser fatais. A descoberta de que o infarto agudo do miocárdio (IAM) é causada por oclusão trombótica das placas ateroscleróticas rompidas teve um tremendo impacto na compreensão da fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas (BENTZON et al., 2014). Dois tipos de danos superficiais podem causar aterotrombose: ruptura da placa e erosão endotelial. A ruptura da placa pode ser causada pela perda de estabilidade mecânica, muitas vezes devido à redução da resistência à tração da capa de colágeno que envolve a placa. Portanto, pensa-se que placas com conteúdo reduzido de colágeno são mais vulneráveis do que aquelas com colágeno mais espesso. A erosão



endotelial, por outro lado, pode ocorrer após insultos instigados por distúrbios metabólicos ou imunológico.

É fundamental alcançar uma melhor compreensão dos mecanismos alternativos para a vulnerabilidade da placa. Exemplos de tais mecanismos incluem padrões alterados de fluxo sanguíneo causados por estenose da placa, resultando em regulação negativa dos sinais anti-inflamatórios e anti-trombóticos no endotélio, redução do reparo vascular associado ao diabetes e inflamação da placa conduzida por cristais de colesterol, patógenos infecciosos bem como respostas auto-imunes contra componentes modificados da placa (NILSSON, 2017). Estudos de autópsia tem demonstrado que muitas placas rompidas tem como característica uma capa fibrosa de pouca espessura e inflamada cobrindo o conteúdo necrótico e essa característica as torna vulneráveis (FALK et al., 2013). O conceito de placa vulnerável é atraente porque fornece uma explicação abrangente e lógica para o desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas. Um acúmulo contínuo de lipídios citotóxicos no tecido da placa ativa um processo vicioso de morte celular, inflamação e degradação do tecido fibroso, resultando em enfraquecimento da capa fibrosa e sua ruptura (HANSSON, 2005). Neste contexto, esforços consideráveis têm sido direcionados para o desenvolvimento de tecnologias de imagem que possam identificar a inflamação da placa e a presença de fibroateromas de capa fina, além de novas terapias que podem impedir o desenvolvimento de tais lesões. No entanto, há evidências claras de que essa visão da vulnerabilidade da placa é uma simplificação excessiva e que foi mais importante há 30 anos do que é hoje (LIBBY; PASTERKAMP, 2015). No estudo PROSPECO, apenas 26 dos 595 fibro-colateres de células finas identificadas por ultra-sonografia intravascular causaram um evento coronariano durante o seguimento de três anos (STONE et al., 2011). Além disso, o exame histopatológico de mais de 1500 placas de carótida removidas cirurgicamente entre 2002 e 2011 mostrou que os núcleos de lipídios, a calcificação e os macrófagos eram menos freqüentes ao longo do tempo, sugerindo que as placas se tornaram mais estáveis no final do período de estudo (VAN LAMMEREN et al., 2014). Como o

tratamento com estatinas é conhecido por estabilizar placas, é provável que o aumento do uso de estatinas explique muito dessa mudança (NILSSON, 2017).

A seguir serão apresentados os fatores agravantes na fisiopatologia da aterosclerose.

#### 1.2.4.1 Stress e Força de Cisalhamento

A aterosclerose não se desenvolve uniformemente ao longo da árvore arterial, mas afeta preferencialmente bifurcações e curvaturas. Esses sítios estão associados à interrupção do fluxo laminar e à redução do esforço de cisalhamento. O esforço de cisalhamento é a força de fricção exercida pelo fluxo sanguíneo na camada endotelial da parede do vaso. O baixo esforço de cisalhamento promove o desenvolvimento da aterosclerose (BROWN et al., 2016). O arco aórtico, no qual a aterosclerose se desenvolve mais rapidamente na curvatura inferior, onde o fluxo sanguíneo é mais lento, é um exemplo disso. Os padrões de fluxo oscilatório frequentemente se desenvolvem distal às bifurcações arteriais e também resultam em um menor esforço de cisalhamento. A aterogênese do estresse de baixo cisalhamento foi documentada em estudos em animais, demonstrando que a ruptura do fluxo de sangue laminar por um manguito extra vascular induz o desenvolvimento de placas caracterizadas por inflamação e menos colágeno (CHENG et al., 2006). As células endoteliais detectam alterações no estresse de cisalhamento através de várias moléculas diferentes sensíveis a forças biomecânicas, incluindo junções célula-célula, integrinas ligadas ao citoesqueleto intracelular e canais de sódio ativados por  $Ca^{2+}$ . Os dois fatores de transcrição do factor 2 de Krüppel (KLF2) e do fator nuclear fator 2 relacionado ao eritróide 2 (Nrf2) desempenham papéis importantes na mediação dos efeitos do esforço de cisalhamento nas células endoteliais. Ambos são ativados pelo alto risco de cisalhamento e reprimem a expressão de genes pro-inflamatórios e pró-trombóticos, ao mesmo tempo em que aumentam a expressão de fatores protetores, como sintetase de NO endotelial (LI et al., 2014). Além disso, o estresse com alto cisalhamento estimula a síntese de vários tipos de microRNAs que atuam em conjunto com KLF2 e Nrf2 para manter células endoteliais em um estado anti-inflamatório e antitrombótico (BOON; HERGENREIDER; DIMMELER, 2012). Em locais de baixo risco de cisalhamento, estas vias de sinais de proteção são desreguladas resultando

em disfunção endotelial e recrutamento de células inflamatórias (GIMBRONE; GARCÍA-CARDEÑA, 2013; BROWN et al., 2016). Uma vez que as placas ateroscleróticas começam a se expandir para dentro do lúmen, elas irão perturbar o fluxo sanguíneo laminar, causando mudanças no estresse de cisalhamento semelhantes às observadas nas bifurcações. Inicialmente, o estresse de baixo cisalhamento pode ajudar a preservar o lúmen vascular estimulando o remodelamento externamente, mas como o crescimento da placa continua, um ciclo vicioso é estabelecido através do qual o fluxo perturbado causado pela placa em crescimento estimulará o crescimento adicional da placa. No entanto, o estresse supra fisiológico de alto cisalhamento que se desenvolve sobre a estenose máxima ativa inflamação e lesão endotelial e acredita-se que explique por que a ruptura da placa é mais comum neste local (BROWN et al., 2016).

#### 1.2.4.2 Diabetes e reparação vascular

O risco de DCV é de duas a três vezes maior em indivíduos com diabetes (GREGG et al., 2012). Os mecanismos biológicos através dos quais o diabetes agrava a DCV continuam a não ser totalmente compreendidos, mas estudos tem mostrado que a inflamação de baixo grau que geralmente acompanha as alterações metabólicas está envolvida no processo de agravação da DCVs (BECKMAN et al., 2002). Esta noção faz sentido considerável tendo em vista a natureza inflamatória da aterosclerose e tem sido apoiada por estudos histopatológicos da década de 1990, demonstrando aumento da presença de células inflamatórias em placas ateroscleróticas de indivíduos com diabetes (BURKE et al., 2004). No entanto, estudos sobre placas ateroscleróticas removidas nas cirurgias carotídeas durante os últimos 10 anos não conseguiram demonstrar uma atividade inflamatória aumentada em placas de indivíduos com diabetes (EDSFELDT et al., 2014). Em vez disso, essas placas apresentaram um menor teor de tecido fibroso e fatores de crescimento envolvidos no reparo, sugerindo que a vulnerabilidade das placas em diabéticos está relacionada à deterioração do reparo tecidual e não ao aumento da inflamação. Embora esses dois conceitos (aumento da inflamação versus reparação prejudicada) parecem estar em conflito, porém eles provavelmente são ambos corretos. Em 2004, o estudo Colaborativo sobre Diabetes Atorvastatina informou que o tratamento com

estatina em indivíduos com diabetes reduziu a incidência de IAM e AVC (COLHOUN et al., 2004) Como resultado desta descoberta, a maioria dos indivíduos com diabetes é hoje tratado com estatinas para prevenção de DCV. É provável que a inflamação da placa induzida por diabetes hoje seja reduzida pelas estatinas e que outros mecanismos de doenças cardiovasculares associadas ao diabetes agora se tornaram mais importantes. Os baixos níveis plasmáticos de fatores de crescimento que estimulam o reparo do tecido conjuntivo também foram associados a placas mais vulneráveis e maior risco de IAM. Há evidências de estudos observacionais de uma taxa aumentada de degradação do tecido conjuntivo em indivíduos em diabetes, conforme avaliado por níveis circulantes elevados de Metaloproteinases de Matriz (MMPs). Níveis elevados de MMP-7 e MMP-12 também foram associados ao aumento da carga aterosclerótica e ao risco de IAM (GONCALVES et al., 2015).

#### 1.2.4.3 Disfunção Endotelial

A erosão do endotélio submerge como um fator de risco bem documentado associado a eventos agudos das DCV. As Células Progenitoras Endoteliais (EPC) derivadas da medula óssea desempenham um papel importante na formação de vasos sanguíneos que são necessários para cicatrização de feridas cutâneas (CHO et al., 2016) A capacidade de gerar EPCs é reduzida em diabetes e esta é considerada uma das causas mais importantes de desenvolvimento de úlceras crônicas nos pés. Também há evidências de que os EPCs desempenham um papel crítico na manutenção da integridade endotelial e que níveis elevados dessas células estão associados à progressão reduzida da doença coronária e menor risco de eventos cardiovasculares (BAKOIANNIS et al., 2012). Expansão das EPC é dependente da clivagem do Fator de Células-Tronco (FCT) ligado às membranas nas células de medula óssea do estroma por MMP-9. A forma solúvel de FCT subsequentemente ativa a proliferação de EPC. Os indivíduos com diabetes têm níveis plasmáticos mais baixos de EPC e níveis mais baixos de FCT estão associados a aterosclerose carotídea mais grave, placas menos fibrosas e aumento do risco de eventos CV (FADINI et al., 2005). Essas observações sugerem que uma capacidade reduzida de geração mediada por FTC de EPC contribui para um risco aumentado de úlceras crônicas e eventos DCV em diabetes. Curiosamente, o alto índice de massa corporal,

glicemia de jejum, triglicerídeos, bem como baixa lipoproteína de alta densidade (HDL) estão associados a menores níveis plasmáticos de SCF também em indivíduos sem diabetes (WIGREN et al., 2016).

LDL oxidado inativa o óxido nítrico, resultando em stress oxidativo e aumento da expressão de moléculas de adesão que modifica o endotélio, tornando-o mais ulcerado e permeável, favorecendo a entrada de mais substâncias aterogênicas (STEINBERG; WITZTUM, 2002).

Pacientes hipertensos estão propensos a disfunção endotelial pelo aumento de relaxamento dos vasos. Em vasos hipertensivos há um aumento da expressão de (Proteinases da Matriz) MMP e fatores de crescimento que levam a mudanças estruturais e diminuição do lúmen. Além disso a hipertensão está associada (DZAU et al., 2006).

#### 1.2.4.4 Resposta auto-imune contra antígenos das placas ateroscleróticas

Nas placas ateroscleróticas avançadas, muitos componentes tornam-se tão modificados que são alvo do sistema imunológico. O melhor exemplo disso é a lipoproteína de baixa densidade (LDL) que se oxida quando aprisionada na placa de matriz extracelular (HANSSON, 2005). Como LDL oxidado é tóxico para células vasculares, o sistema imunológico usa várias abordagens para neutralizar essas partículas antes de danificar o vaso. Uma maneira de remover a LDL oxidada é através de receptores de macrófagos que reconhecem epítomos de fosfolípidios expostos na superfície de células LDL e apoptóticas oxidadas. Ao cumprir essas funções domésticas, os macrófagos protegem contra lesões causadas por resíduos tóxicos, o desenvolvimento de respostas auto-ímmunes contra esse material e torna o colesterol acessível para HDL para o transporte para o fígado. A remoção de LDL oxidada também pode ser facilitada por anticorpos com especificidade similar (TSIANTOULAS et al., 2014). Além disso, os macrófagos podem apresentar antígenos LDL às células T reguladoras que suprimem a inflamação e T helper 1 (Th1) auto-reativos na placa. Assim, é claro que o sistema imunológico possui poderosas ferramentas para proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose e este sistema de defesa provavelmente funciona bastante bem em indivíduos com baixo risco. Parece, no entanto, ter limitações quanto ao LDL oxidado que o sistema imunológico pode causar no vaso.

Os receptores scavengers de macrófagos não recebem controle de feedback negativo e, na presença de grandes quantidades de LDL oxidado, eles morrerão por sobrecarga, levando à liberação de material tóxico (HANSSON, 2005). Isso ativa uma resposta inflamatória que em um círculo vicioso pode promover uma inflamação adicional, deslocando células apresentadoras de antígenos para ativar células Th1 pró-inflamatórias em vez de células T reguladoras. As células Th1 são a célula T mais proeminente na placa avançada e as evidências de estudos experimentais demonstraram uma ação pró-aterogênica dessas células (LIBBY; LICHTMAN; HANSSON, 2013) As células T CD4 + CD28 relacionadas foram propostas para desempenhar um papel importante na DCV. Uma vez que estas células têm regulado de forma insuficiente o receptor estimulador CD28 necessário para a regulação externa da função das células T tornam-se resistentes à apoptose, Pró-inflamatório e cito lítico. Eles também estão associados à autoimunidade, acumulam-se em placas ateroscleróticas instáveis e preveem eventos coronários futuros.

A descoberta de respostas imunes protetoras e pro-aterogênicas no desenvolvimento e estabilidade de placas ateroscleróticas pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas terapias imunomoduladoras para aterosclerose. Uma abordagem que demonstra resultados promissores em estudos experimentais é a imunização com peptídeos apo B-100 para impor tolerância a LDL e / ou gerar uma resposta de anticorpos para LDL oxidado claro. Os níveis elevados de anticorpos contra os peptídeos apo B-100 foram associados a menos aterosclerose e menor risco de eventos DCV (SHAH et al., 2014). Apesar de um conjunto de dados experimentais, ainda há conhecimentos limitados sobre a importância das respostas imunes na aterosclerose humana avançada. No entanto, se os resultados de modelos animais de aterosclerose podem ser traduzidos para a doença humana, é provável que as respostas imunes contra antígenos modificados em lesões avançadas contribuam para o desenvolvimento da vulnerabilidade da placa.

#### 1.2.4.5 Cristalização do Colesterol

A aterogênese da LDL tem sido atribuída principalmente aos efeitos pró-inflamatórios e citotóxicos da LDL oxidada. Quando a LDL oxidada é absorvida por macrófagos, o colesterol é esterificado e armazenado em gotículas lipídicas. Este

colesterol pode posteriormente ser desesterificado em colesterol livre e exportado para HDL para o transporte reverso de colesterol. No entanto, se a geração de colesterol livre nas células exceder a capacidade de remoção de HDL isso pode levar à cristalização intracelular de colesterol, morte celular e liberação de cristais de colesterol no espaço extracelular. Acreditava-se anteriormente que estes cristais eram biologicamente inertes, mas agora ficou claro que eles iniciam inflamação e desestabilização da placa através da ativação de inflamassomas NLRP3 e expressão de interleucina (IL) -1 $\beta$ , antagonistas de IL-1 $\beta$ , bem como agentes que impedem a formação ou dissolvem cristais de colesterol, representam, portanto, possíveis adições à terapia com estatinas (JANOUDI et al., 2016).

#### 1.2.4.6 O papel da periodontite crônica na aterosclerose

Existe uma forte evidência epidemiológica de que as infecções podem desencadear IAM. Em uma recente meta-análise de estudos de casos-controles de IAM, Barnes e colegas (BARNES et al., 2015) descobriram que os casos apresentavam uma taxa duas vezes maior de infecção recente por gripe, doença gripal ou infecção do trato respiratório do que os controles e que a vacinação contra influenza foi associado a 29% menor incidência de IAM. Os mecanismos biológicos através dos quais as infecções aumentam o risco cardiovascular permanecem não completamente compreendidos, mas é unânime na comunidade científica que a presença de agentes patogênicos nas lesões ateroscleróticas agravam a inflamação e aumentam o risco de ruptura da placa. Através da ativação de receptores Toll-like em células apresentadoras de antígenos, eles também podem contribuir para o desenvolvimento de respostas imunes contra antígenos nas placas discutidas acima. A vacinação contra a gripe e outras infecções representa uma abordagem potencialmente segura e econômica para a redução do risco cardiovascular, mas esta possibilidade continua a ser confirmada em ensaios clínicos controlados.(ORG et al.,2015).

Infecções orais como as doenças periodontais (OPPERMANN et al., 2015; RYDÉN, 2016), lesões endodônticas, (COTTI et al., 2011) e seu resultado envolvendo perdas dentárias (BAHEKAR et al., 2007; ZANELLA et al., 2016) são modelo que surgiram como ferramentas úteis de estudos na hipótese que inflamações/infecções

são fatores de risco para doença cardiovascular. Os resultados, entretanto, têm variado, e frequentemente não se podem tirar conclusões desses dados (RYDÉN, 2016; STEWART; WEST, 2016). Estudos mostram que a Periodontite Crônica (PC) pode contribuir para Doença Arterial Coronariana (DAC) ou estar fortemente associada a eventos cérebro-cardiovasculares e o desenvolvimento inicial da aterosclerose, (PERSSON; PERSSON, 2008; BLAIZOT et al., 2009; BALDASSARRE et al., 2012; LENG et al., 2015; ZENG et al., 2016). Estudos observacionais têm mostrado dados que suportam a associação entre DP e DAC independentemente de fatores confundidores. Eles não podem, entretanto, sustentar uma relação de causalidade. Embora tratamentos periodontais resultem em uma redução nos marcadores inflamatórios sistêmicos e disfunção endotelial em alguns estudos (FLORES et al., 2014; ORLANDI et al., 2014), não há evidência que eles possam prevenir DAC ou modificar resultados (LOCKHART et al., 2012).

Há dois caminhos para explicar o potencial mecanismo biológico que associa inflamação e PC com alterações vasculares (SAFFI et al., 2015). Em uma via direta: microrganismos orais e seus bio produtos podem obter acesso sistêmico via sistema circulatório (GEERTS et al., 2002; LALLA et al., 2003). Nessa via, há colonização do endotélio via corrente sanguínea estimulando agregação plaquetária aumentando o risco de eventos trombóticos (SCANNAPIECO; BUSH; PAJU, 2003a) e a produção de mediadores pro inflamatórios como as interleucinas-1 (IL-1), IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Prostaglandinas-E2 (PGE2) que, em maior nível, aumentam a atividade inflamatória das lesões ateroscleróticas e aceleram o desenvolvimento ou progressão da DAC (KINANE et al., 2005). Outro caminho se dá de forma indireta: pessoas com infecções orais apresentam elevados níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos, como proteína C-reativa, por exemplo, (FLORES et al., 2014) e, sabendo-se que a aterosclerose apresenta um forte componente inflamatório, esses produtos da inflamação seriam responsáveis pela continuidade do processo (ROSS, 1999; LIBBY, 2000). Evidências epidemiológicas sugerem que o aumento sistêmico dos níveis de marcadores inflamatórios é preditivo de eventos cardiovasculares (FLORES et al., 2014).

Estudos de associação entre PC e DAC com diferentes tipos de delineamento têm sido amplamente realizados. Dentre eles, estudos de caso-controle e transversais constituem a maioria deles.



Numa revisão sistemática de 2003, os autores avaliaram a associação entre DP e aterosclerose e concluíram que a DP pode estar modestamente associado a aterosclerose e suas consequências como IAM e outros eventos cardiovasculares (SCANNAPIECO, 2003b).

Um ano depois outra revisão sistemática foi conduzida com metanálise para avaliar associação entre PC, DAC e DCV. Dos 292 estudos, 25 foram considerados relevantes, sendo somente 11 estudos incluídos. Os autores concluíram que pacientes com PC ajustados para fatores de risco par DAC apresentavam maior risco para desenvolver DAC com RR=1.15 (IC95% 1.00-1.25) e pacientes com gengivite e PC tinham um RR para eventos cérebro-vasculares de 1.37 (IC%1.01-1.27%) respectivamente.

No ano de 2007 (BAHEKAR et al., 2007) conduziram uma metanálise composta de estudos observacionais sobre a associação entre PC e DAC. Os autores selecionaram 320 artigos, com 20 elegíveis e 15 incluídos: 5 artigos de coorte prospectivos (com acompanhamento de  $\geq 6$  anos), 5 de estudos transversais e 5 de caso-controle. Encontraram os seguintes resultados: indivíduos com PC tem RR de 1.14 (IC95% 1.07-1.21) a mais de desenvolver DAC nos estudos de coorte. Nos estudos de caso-controle foi de 2.22 (IC95% 1.59-3.11), enquanto a prevalência nos estudos transversais foi de 1.59 (IC95% 1.32-1.90). Os autores sugerem uma possível associação entre PC e DAC.

BLAIZOT et al., 2009 também realizaram uma metanálise com o objetivo de verificar a associação entre PC e DAC. Dos 1.413 artigos encontrados, 1.195 foram excluídos, restando 22 estudos caso-controle e transversais. Os autores obtiveram como resultados que o risco para DAC foi significativamente maior em pacientes do PC, sendo RR nos estudos de coorte de 1.34 (IC95% 1,27-1,42) e *odds ratio* dos 22 estudos de 2.35 (IC%1,87-2,96). Os autores concluíram, a partir dos dados de estudos observacionais, que existe maior risco de desenvolvimento de DAC em pacientes com PC, advertindo que a redução desse risco com tratamento periodontal ainda precisa ser investigada.

Uma revisão sistemática e metanálise foi conduzida (MUSTAPHA et al., 2007) para analisar a associação entre PC com elevada exposição sistêmica de infecção bacteriana e DCV. Inicialmente foram selecionados 822 estudos que após aplicar fatores de exclusão, restaram 10 artigos incluídos na revisão e 11 na metanálise (7

DAC, 4 AVC, e 3 de obstrução de carótidas). Os resultados mostraram q PC com elevados marcadores sistêmicos foram associados fortemente c DAC quando comparados com sujeitos sem PC com um *odds ratio* de 1.75 (IC95% 1,32-2,34). PC com exposição com marcadores sistêmicos para infecção bacteriana elevada está associada a eventos de DAC e aterogênese precoce, sugerindo que o nível de exposição bacteriana sistêmica a partir da periodontite é uma exposição biologicamente pertinente em relação ao risco aterosclerótico.

Em 2015 uma revisão sistemática e metanálise com 15 estudos observacionais analisou a associação entre DP e aterosclerose de carótidas. O estudo avaliou 17.330. O resultado mostrou que a DP estava associada à aterosclerose carotídea (OR: 1,27, IC 95%:1,14-1,41); mas a heterogeneidade estatística foi substancial (I<sup>2</sup> = 78,90%). Análise de modelos de ajuste para tabagismo e diabetes mellitus apresentaram significância limítrofe (OR: 1,08; IC 95%: 1,00-1,18; P = 0,05). Os autores concluíram que a análise de resultados indicaram que a presença de DP estava associada a aterosclerose carotídea; No entanto, são necessários estudos clínicos de grande escala e bem conduzidos para explorar o risco de desenvolver aterosclerose carotídea em pacientes com doença periodontal (ZENG et al., 2016).

## **2 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre edentulismo, perda dentária e parâmetros clínicos de doença periodontal com inflamação sistêmica medida através de níveis de proteína C-reativa.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo transversal.

#### **3.2 TAMANHO AMOSTRAL**

O presente estudo é um consórcio de pesquisa liderado pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Foram analisados 130 pacientes. O tamanho amostral (175) foi baseado na probabilidade pré-teste mínima de aproximadamente 70% de presença de DAC segundo estudos mais recentes, levando em consideração um  $p < 0,05$  e um erro amostral de 5%. O macro-projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (ANEXO 1).

#### **3.3 SELEÇÃO DE PACIENTES**

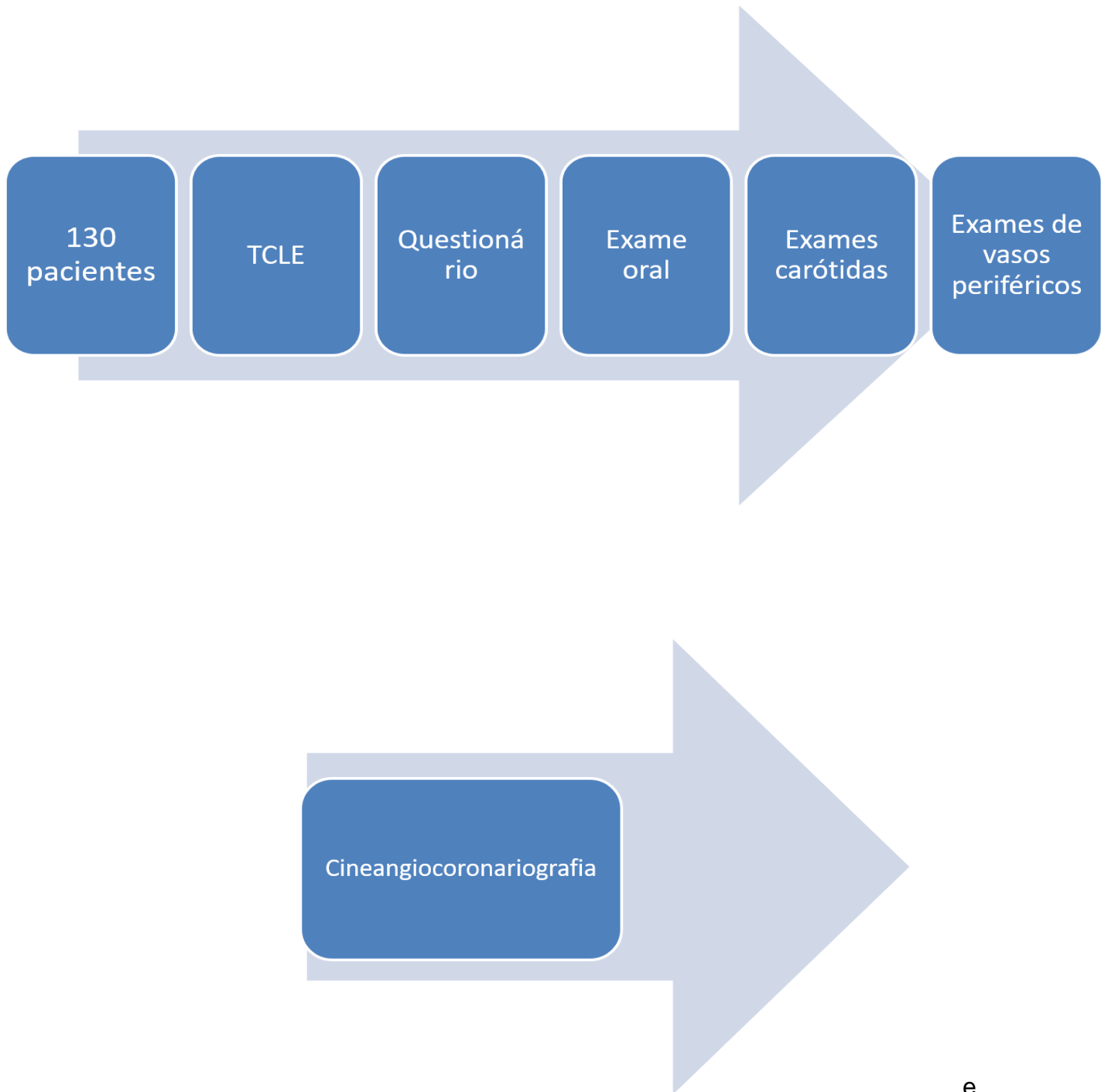
Foram selecionados pacientes com e sem doença arterial coronária aterosclerótica segundo o resultado da cineangiocoronariografia realizada no Instituto de Cardiologia da cidade de Porto Alegre RS, que preencheram os critérios abaixo:

Critérios de inclusão: pacientes que realizaram cateterismo no Instituto de Cardiologia.

Critérios de exclusão: pacientes que não concordaram com a participação no estudo, pacientes que apresentaram dificuldades técnicas (não identificação de alguns dos óstios coronarianos) no cateterismo cardíaco no momento da realização do exame, pacientes cujo procedimento foi interrompido por intercorrências inerentes ao método. Indivíduos que receberam cateterismo de urgência não foram incluídos.

### 3.4 SEQUENCIA DO ESTUDO

**Figura 2 - Sequencia de estudo**



Fonte: O autor (2017).

Foram analisados 130 pacientes voluntários que realizaram exame de cineangiocoronariografia no Instituto de Cardiologia do Rio grande do sul. Os pacientes, no momento de realização do exame, foram provenientes de seus respectivos médicos assistentes, os quais indicaram a realização do exame devido ao histórico cardiovascular de risco de cada indivíduo. Os pacientes foram incluídos de forma sequencial, sendo todos os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão convidados a participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). (ANEXO 2) Razões para não participação de indivíduos não incluídos não foram coletadas.

Antes da realização da cineangiocoronariografia, fatores de risco para DAC, como idade, tratamento para hipertensão arterial, história de diabetes mellitus, história de dislipidemia, tabagismo, consumo de álcool, evento cardiovascular anterior, perfil socioeconômico e perfil nutricional foram coletados através de questionário específico (ANEXO 3). Na sequência, o exame da cavidade bucal foi realizado e detalhado em item específico deste projeto. Além disso, foram coletados dados de exames não invasivos e dados de exames laboratoriais como glicemia, perfil lipídico e hemograma a partir do prontuário dos pacientes.

### 3.5 COLETA DE DADOS BUCAIS

Os pacientes que preencheram os requisitos pré-estabelecidos foram avaliados no Ambulatório de Hemodinâmica do Instituto de Cardiologia RS por uma pesquisadora cirurgiã-dentista e especialista (S.M.Z.) em periodontia (calibrada para os exames periodontais), que determinou por exame clínico o número de dentes perdidos e determinou a presença ou não de DP, por meio de exame periodontal completo. (ANEXO 4)

A pesquisadora não foi informada durante o exame periodontal para determinar a presença de PC se o paciente pertence ao grupo com DAC/DAP/EMI ou ao grupo sem DAC/DAP/EMI.

O exame periodontal completo consistiu de:

- a) Índice de Placa Visível, de acordo com os critérios de Ainamo e Bay (1975);

- b) Profundidade de sondagem (distância da margem gengival à porção mais apical da bolsa periodontal ou sulco gengival), sendo tomada em 6 pontos: MV (mesio-vestibular), V (vestibular), DV (disto-vestibular), MP (mesio-palatino/lingual), P (palatino/lingual) e DP (disto-palatino/lingual);
- c) Perda de inserção (distância da junção cimento-esmalte à porção mais apical da bolsa periodontal ou sulco gengival), sendo tomada em 6 pontos: MV (mesio-vestibular), V (vestibular), DV (disto-vestibular), MP (mesio-palatino/lingual), P (palatino/lingual) e DP (disto-palatino/lingual);
- d) Exsudato/Sangramento periodontal (presença de sangramento após a sondagem do sulco/bolsa no exame de profundidade de sondagem), sendo tomada em 6 pontos: MV (mesio-vestibular), V (vestibular), DV (disto-vestibular), MP (mesio-palatino/lingual), P (palatino/lingual) e DP (disto-palatino/lingual).

A perda dentária foi derivada dos exames clínicos periodontais, a partir da observação de dentes ausentes. Não foi aferida a razão para perdas.

Todos os pacientes foram informados e orientados sobre a importância da higiene bucal para a saúde sistêmica bem como orientados a procurar tratamento periodontal quando diagnosticada a presença de DP.

### **3.5.1 Confiabilidade dos exames**

Antes do início da coleta de dados, a pesquisadora realizou duplo-exame em 10 indivíduos num consultório privado, com a cadeira inclinada imitando o leito do hospital e com iluminação artificial e lanterna de LED recarregável a fim de aferir reprodutibilidade de profundidade de sondagem intraexaminador, que foi ótima, com Kappa ponderado de 0,99.

A Proteína C-reativa foi mensurada a partir de coleta de 15ml de sangue de cada participante. Os pacientes estavam nos boxes individuais, no setor de hemodinâmica e deitados em decúbito dorsal. Um enfermeiro era chamado pela pesquisadora e realizava a coleta de uma veia da região antecubital do braço. Logo após o material levado para o laboratório do mesmo hospital para mensuração de

Proteína C-reativa ultra-sensível, colesterol total, HDL, LDL, glicemia, triglicerídeos, e hemograma.



### 3.6 ANÁLISE DOS DADOS ESTATÍSTICOS

Análises separadas foram conduzidas para avaliar fatores associados a cada condição. Média e desvio padrão foram usadas para descrever variáveis contínuas e distribuição de frequência para variáveis categóricas. Análises foram conduzidas usando um pacote estatístico (STATA versão 14) pra Mac. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Para analisar associação entre variáveis independentes de pacientes dentados e edêntulos foi usado teste chi-quadrado de Pearson. Dados laboratoriais foram comparados entre os dois grupos (dentado e edêntulos) usando teste de Mann-Whitney.

A distribuição da amostra de acordo com variáveis independentes e categorias dos níveis de PCR no sangue  $< 3$  ou  $\geq 3$  de toda amostra foram comparados usando o teste chi quadrado de Pearson.

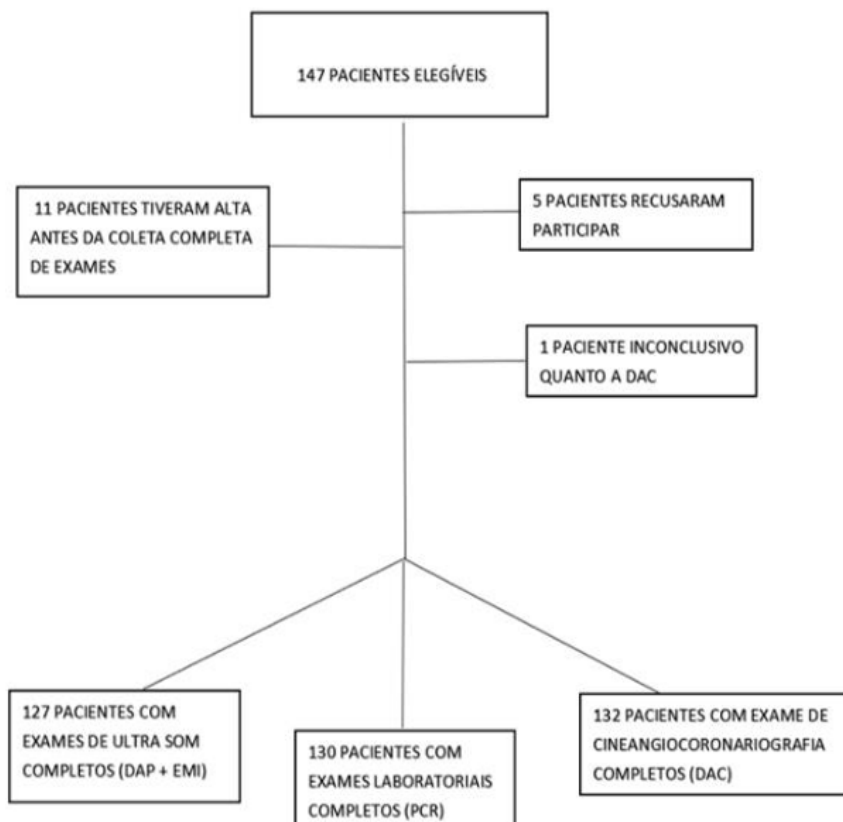
Modelos univariados de regressão logística com variância robusta foram construídos para observar a associação entre variáveis independentes (idade, sexo, nível educacional, fumo, diabetes, eventos cardiovasculares anteriores, hipertensão), número de dentes e PCR de toda amostra. Em seguida feita a modelagem ajustada para sexo e tabagismo para mostra o efeito independente da perda dentária.

Modelos de regressão linear simples e múltiplos com variância robusta foram criados para observar no grupo dentados, a associação entre variáveis independentes e periodontais com a concentração de PCR transformada em log na base 10.

## 4 RESULTADOS

O fluxograma do recrutamento de pacientes está descrito na Figura 3. O estudo selecionou 147 pacientes que iriam passar imediatamente por exame de cineangiocoronariografia no setor de hemodinâmica do IC- FUC ((Instituto de Cardiologia do RS). Desses 147, 5 pacientes recusaram participar, relatando nervosismo pelo risco cardíaco ou por ainda não terem diagnóstico quanto a presença ou gravidade da DAC, 11 pacientes tiveram alta antes de completar toda coleta (exame bucal, exames sanguíneos, ultra-som e cineangiocoronariografia) e 1 paciente teve resultado inconclusivo quanto ao diagnóstico de DAC.

**Figura 3 – Fluxograma do estudo**



Fonte: O autor (2017).

A tabela 3 mostra as características da amostra total e categorizados em dentados e edêntulos, comparando-os. A idade média da amostra foi de 63,30 anos,

sendo a maioria homens (67,7%), nos grupos dentados (69,9 %) e edêntulos (62,5%). Houve diferença significativa ( $p=0,01$ ) entre a média de idade entre os grupos: dentados e edêntulos. A maioria da amostra era branca (80%), em ambos grupos. Em relação ao nível educacional, o grupo de pacientes dentados foi semelhante a amostra total (70%) fundamental e (30%) ensino médio ou superior. Já no grupo dos edêntulos, a maioria (90%) tinha estudado até nível fundamental e somente a minoria (10%) completaram ensino médio e/ou superior. Em relação ao fumo, os grupos se mostraram semelhantes quanto ao número de fumantes (20%), diferindo um pouco quando não fumantes: dentados (34%) e edêntulos (46%). Os ex-fumantes foram em maior número no grupo dos dentados (40%). A maioria dos pacientes eram sedentários, mas quando observado em grupos separados, os dentados eram menos sedentários. Metade do grupo eram diabéticos e a maioria hipertensos. Mais da metade de ambos grupos já tiveram um evento cardiovascular importante.

**Tabela 3 – Características da amostra**

	<b>Amostra Total (130)</b>	<b>Dentados (98)</b>	<b>Edêntulos (32)</b>	<b>Pvalor</b>
<b>Idade média (DP)</b>	63,30(±10,7)	61,07±(10,46)	70,09±(8,43)	<b>0,001*</b>
<b>Sexo n(%)</b>				
Mulheres	42(32,5)	30(30,6)	12(37,5)	0,46
Homens	88(67,7)	68(69,3)	20(62,5)	
<b>Cor da pele</b>				
Branca	106(81,5)	80(81,63)	26(81,2)	0,96
Negra	24(18,46)	18(18,3)	6(18,7)	
<b>Educação (n%)</b>				
Fundamental	96(73,8)	68(69,3)	28(87,5)	0,04
Médio/Superior	34(26,15)	30(30,61)	4(12,5)	
<b>Fumo n(%)</b>				
Fumantes	31(23,8)	24(24,5)	7(21,8)	0,45
Não fumantes	49(37,7)	34(34,7)	15(46,8)	
Ex-fumantes	50(38,4)	40(40,8)	10(31,2)	
<b>Sedentarismo n(%)</b>				0,89
Sim	80(61,5)	38(38,8)	20(62,5)	
Não	50(38,4)	60(61,2)	12(37,5)	
<b>Diabetes n(%)</b>				
Sim	68(52,3)	50(51,0)	18(56,2)	0,60
Não	62(47,7)	48(48,9)	14(43,7)	
<b>Hipertensão n(%)</b>				
Sim	97(74,2)	71(72,4)	26(81,2)	0,32
Não	33(25,3)	27(27,5)	6(18,7)	
<b>Eventos anteriores n(%)</b>				
Sim	68 (52,3)	53(54,0)	17(53,1)	0,47
Não	62(47,7)	45(45,9)	15(46,8)	

\*Teste chi-quadrado de Pearson

Fonte: O autor (2017).

Na tabela 4 observam-se as características de marcadores sanguíneos. Não se observou diferenças significativas entre os grupos. Ambos tiveram glicose na perto

de 150mg/Dl, HDL ao redor de 35mg/Dl e LDLmg/dl de 90. Os triglicédeos foram minimamente mais altos nos pacientes dentados (180 mg/Dl) e o colesterol total também semelhante nos grupos. O PCR foi mais alto no grupo dos edêntulos, e quando estratificado em maior ou menor que 3 mg/DL o grupo dos edêntulos tinha o maior número de indivíduos com o marcador mais elevado.

**Tabela 4 - Dados laboratoriais**

Dados Laboratoriais	Amostra	Dentados	Edentulos	p valor
	Total (130)	(98)	(32)	
<b>Pcr n(%)</b>				
≥ 3	30(45,1)	21(21,4)	9(28,1)	0,435
> 3	100(12,3)	77(78,5)	23(71,8)	
<b>Glicose(mg/dl)</b>	149,7±78,6	154,2±87,5	135,9±38,8	0,74
<b>HDL(mg/dl)</b>	35,7±11,5	35,8±11,3	37±12,1	0,51
<b>LDL(mg/dl)</b>	94,9±39,3	98,0±42,0	85,2±27,9	0,22
<b>Triglicédeos(mg/dl)</b>	175,8±136,9	180,4±140,6	161,9±125,8	0,20
<b>Colesterol(mg/dl)</b>	165,8±46,8	169,5±48,9	154,5±38,2	0,18
<b>Pcr(mg/dl)</b>	2,4±3,9	2,3±4,0	2,5±3,6	0,59

\*Mann-Whitney teste

Fonte: O autor (2017).

Na tabela 5 reporta-se a distribuição da amostra de acordo com variáveis independentes e 2 categorias de PCR no sangue. Foi incluída toda amostra de 130 pacientes. Observou -se associação entre os grupos categóricos de PCR (< e ≥ 3) e fumo.

**Tabela 5 – Distribuição da amostra de acordo com as variáveis independentes e categoria de níveis de PCR no sangue, N=130**

	PCR		p*
	<3 n (%)	≥3 n (%)	
<b>Idade</b>			
< 60	38 (79,1)	10 (20,8)	
≥60	62 (75,6)	20 (24,4)	0,64
<b>Sexo</b>			
Homem	64(72,3)	24(27,2)	
Mulher	36(85,7)	6(14,29)	0,10
<b>Educação</b>			
Fundamental	75(78,1)	21(21,8)	
Médio/Superior	25(73,5)	9(26,4)	0,58
<b>Fumo</b>			
Nunca	44(89,8)	5(10,2)	
Ex	32(64,0)	18(36,0)	0,01
Fumante	24(77,4)	7(22,5)	
<b>Diabetes</b>			
Não	48(77,4)	14(22,5)	
Sim	52(76,4)	16(23,5)	0,89
<b>Eventos maiores</b>			
Não	49(79,0)	13(20,9)	
Sim	51(75,0)	17(25,0)	0,58
<b>Hipertensão</b>			
Não	25(75,7)	8(24,2)	
Sim	75(77,3)	22(22,6)	0,85
<b>Número de dentes</b>			
≥10	48(82,7)	10(17,2)	
1-9	29(72,5)	11(27,5)	
Desdentados	23(71,8)	9(28,1)	0,36
<b>Total</b>			<b>130</b>

\*P-valores Chi Quadrado de Pearson,

Fonte: O autor (2017).

Na tabela 6 foram construídos modelos de regressão logística para observar a independência das variáveis em relação a PCR categorizada de toda amostra. No modelo univariado, o número de dentes ficou com o  $p=0,23$  e quando feito a modelagem incluindo sexo e tabagismo aproximou-se da significância no nível limiar de 0,05, mostrando que quando ajustada aparece o efeito independente da perda dentária.

**Tabela 6 - Modelos de regressão logística com variância robusta sobre a associação entre variáveis independentes, número de dentes e proteína C reativa maior que 3mg/dLI (n=130)**

Variáveis independentes	OR	Modelos simples	
		95%CI	p*
<b>Idade</b>			
< 60 years	1		
≥60	1,23	0,52 - 2,91	0,64
<b>Sexo</b>			
Homem	1		
Mulher	0,44	0,16 - 1,19	0,10
<b>Educação</b>			
Fundamental	1		
Medio/Superior	1,28	0,51 - 3,18	0,58
<b>Fumo</b>			
Nunca	1		
Ex	0,38	0,11 - 1,36	0,14
Fumante	1,92	0,69 - 5,37	0,20
<b>Diabetes</b>			
Não	1		
Sim	0,94	0,41 - 2,15	0,89
<b>Eventos maiores</b>			
Não	1		
Sim	1,25	0,55 - 2,86	0,58
<b>Hipertensao</b>			
Não	1		
Sim	0,91	0,36 - 2,32	0,85
<b>Número de dentes</b>			
≥10	1		
1-9	1,82	0,68 - 4,8	0,23
Desdentado	1,87	0,66 - 5,2	0,23

Fonte: O autor (2017).

Para fins de entendimento dos resultados clínicos, informa-se os dados periodontais do grupo de dentados. As médias e desvio-padrão de profundidade de sondagem (PS)  $3,36 \pm 1,25$ ; perda de inserção (PI)  $5,42 \pm 1,85$ ; índice de placa visível (IPV)  $0,39 \pm 0,25$ ; sangramento à sondagem (SS)  $0,34 \pm 0,23$  e o número de dentes com média de  $13,44 \pm 7,95$ .

A Tabela 7 demonstra os modelos de regressão linear associando variáveis independentes e periodontais em indivíduos dentados ( $n=98$ ) com a concentração de PCR transformada da base log 10. Na modelagem simples foi observado uma associação significativa em relação a variável dependente e tabagismo e glicose. Na modelagem múltipla, após ajuste para tabagismo e glicemia respectivamente, não foram observadas associações entre a variável dependente categorizada e as variáveis periodontais.

**Tabela 7 - Modelos de regressão linear com variância robusta sobre a associação entre variáveis independentes e periodontais com a concentração de PCR (transformada em log na base 10), N=98**

Modelos simples	Beta	EP	p*	R2
Idade	0,001	0,01	0,82	0,006
Sexo feminino	-0,07	0,11	0,52	0,003
Educação ensino médio/superior	-0,013	0,14	0,92	0,0001
Sedentarismo	0,04	0,12	0,74	0,001
Fumo				
Ex-fumante	-0,27	0,13	0,04	0,05
Fumante	0,015	0,13	0,90	0,05
Diabéticos ( $\geq 110$ )	0,32	0,11	0,008	0,07
Eventos maiores	0,05	0,11	0,62	
Hipertensão	0,18	0,13	0,17	0,01
PI média (log)	0,58	0,34	0,09	0,02
PS média (log)	-0,10	0,39	0,77	0,0006
SS	-0,002	0,02	0,32	0,009
Número de dentes	-0,01	0,01	0,12	0,02
<b>Modelos múltiplos*</b>				
PI média (log)	0,38	-0,28-1,04	0,25	0,13
PS média (log)	-0,30	-1,09-0,49	0,45	0,12
SS	-0,002	-0,008-0,002	0,26	0,13
Número de dentes	-0,01	-0,02-0,003	0,12	0,14

\*Ajustados para glicose e tabagismo

Fonte: O autor (2017).

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo é um estudo transversal realizado em um hospital de referência para atendimento cardiológico no Rio Grande do Sul. Teve por objetivo analisar a condição bucal de indivíduos que apresentavam indicação de cineangiocoronariografia (cateterismo). Assim, não se trata de estudo de base populacional e, sim, de uma amostra de indivíduos que apresentam características clínicas de comprometimento cardiovascular. Trata-se, portanto de uma amostra de conveniência. Entretanto, os indivíduos participantes desta pesquisa são aqueles em atendimento em hospital de referência, com necessidade de exame/intervenção cardiovascular. Assim, o aspecto descritivo de prevalência fica prejudicado, mas o aspecto analítico de fatores associados tem grande potencial de demonstrar indicadores de risco. Nesse sentido, a validade externa para toda a população fica prejudicada. Por outro lado, os dados aqui obtidos podem ser de grande valia justamente para quem mais precisa de cuidados cardiovasculares.

A cineangiocoronariografia é um exame/intervenção que tem por objetivo verificar obstruções vasculares nas artérias coronárias. É considerado o procedimento padrão-ouro para tal diagnóstico (SCANLON et al., 1999). Um dos pontos interessantes desse exame/intervenção é que no mesmo momento em que há o diagnóstico, se indicadas, já se realizam manobras para desobstrução. Portanto, pode ser considerado, em algumas situações como procedimento preventivo de eventos maiores ou, em outras, como terapia propriamente dita (HUNG et al., 2017). Nesse sentido, o exame/intervenção depende de tomada de decisão que acontece durante a sua realização, o que demanda conhecimento de hemodinâmica por parte do profissional que está realizando.

Estudos têm associado as condições de saúde bucal com eventos cardiovasculares e com desfechos que são considerados seus *proxy*. Nesse sentido, a literatura demonstra associação entre perdas dentárias e piores condições cardiovasculares (FELTON, 2016; VEDIN et al., 2016; ZANELLA et al., 2016), entre doenças periodontais e eventos cardíacos (PERSSON; PERSSON, 2008; BLAIZOT et al., 2009; LENG et al., 2015; RYDÉN, 2016; ZENG et al., 2016). Subjacente a essas associações está o fato de que as doenças periodontais constituem-se em inflamação sistêmica de porte considerável, o que é um fator de risco reconhecido para infarto,



aterosclerose, acidente vascular cerebral, dentre outras (BAHEKAR et al., 2007; FLORES et al., 2014; BARNES et al., 2015; ORG; MEHRABIAN; LUSIS, 2015).

Com base no entendimento de que o processo inflamatório sistêmico parece ser o mecanismo pelo qual a associação em tela acontece, o presente estudo utilizou como desfecho principal e como variável de categorização valores de proteína C-reativa (PCR) (FLORES et al., 2014). A PCR é uma globulina sintetizada pelo fígado, de fase aguda e em pacientes saudáveis se encontra no soro plasmático em níveis inferiores a 1mg/dl. Em geral, a PCR se eleva em processos infecciosos e em condições inflamatórias como artrites reumatóides, doenças cardiovasculares e periféricas. Em infecções agudas, os níveis de PCR podem aumentar em até 100 vezes nas primeiras 24/48 horas e manter-se elevados vários dias (BRITO et al., 2015). Alguns estudos mostram aumento de risco para AVC, IAM e mortalidade observando os níveis de PCR acima de 3mg/dL (ELKIND et al., 2009). Como a proteína C-reativa tem essa característica inespecífica relacionada com processo inflamatório, modelos multivariados foram utilizados no presente estudo no sentido de evitar a confusão entre diferentes fatores que estivessem relacionados ao desfecho. As diretrizes de prevenção cardiovascular tanto europeias, quanto americanas reconhecem a PCR como um preditor independente de risco cardiovascular, principalmente em pacientes assintomáticos, podendo juntamente com pontuação Framingham, outros marcadores sanguíneos e exames específicos tomar decisões terapêuticas específicas adequadas para prevenir eventos cardiovasculares importantes em pacientes diabéticos, usando hipoglicemiantes ou estatinas em pacientes dislipidêmicos. De forma similar, em pacientes estáveis, mas com doenças coronárias observa-se aumento de risco de eventos a curto prazo e longo prazo. Como a proteína C-reativa tem essa característica inespecífica relacionada com processo inflamatório, modelos multivariados foram utilizados no presente estudo no sentido de evitar a confusão entre diferentes fatores que estivessem relacionados ao desfecho (BRITO et al., 2015).

Nesse sentido, a discussão dos resultados encontrados por este trabalho contemplará primeiramente análises comparativas entre indivíduos edêntulos e dentados e, em um segundo momento, análises das características presentes nos indivíduos dentados serão pormenorizadas e contextualizadas em relação aos achados.

O edentulismo ainda é um problema de grande impacto nas populações e isso não é diferente na população brasileira. No que se refere ao presente estudo, tendo em vista que os indivíduos incluídos apresentavam condições cardíacas que demandavam cineangiocoronariografia, a maioria apresenta idade que, no caso do Brasil, está fortemente associada a perdas dentárias e, inclusive edentulismo total (LAMONTE et al., 2017; LÓPEZ et al., 2017). Uma questão importante no que se refere ao edentulismo é a causa das perdas dentárias. Estudos têm dificuldades de determinar causas de perdas dentárias principalmente por conta de que a elevada prevalência de cárie gerava perdas dentárias prematuras, com viés de esquecimento das causas. Da mesma forma, a extração dos dentes gera que a eventual inflamação que estivesse presente por doença periodontal ou infecção endodôntica, por exemplo, já não esteja sendo expressada. Nesse sentido, as análises longitudinais teriam uma melhor possibilidade de detectar relação de causa e efeito, Assim, a interpretação dos dados aqui encontrados deve ficar restrita a associação.

A análise do presente estudo inclui 130 indivíduos participantes, dentre aqueles que aceitaram e houve condições logísticas para realização do exame bucal conjuntamente ao exame/intervenção de cineangiocoronariografia. A taxa de não participação no estudo (n=12%) provavelmente não interferiu negativamente nos resultados, principalmente pelo fato de que as razões para não participação foram vinculadas a alta clínica antes do exame e, eventualmente ao cansaço pós-exame/intervenção. O número de indivíduos participantes desta amostra é semelhante ao de estudos de associação com indivíduos cardíacos publicados na literatura (ANITHA et al., 2015; JOHAR et al., 2017; ÇALAPKORUR et al., 2017; ŁYSEK et al., 2017).

No plano de características dos indivíduos incluídos, a análise comparativa entre edêntulos totais e indivíduos dentados não revelou discrepâncias estatisticamente significativas em relação a sexo, cor da pele, exposição ao fumo, sedentarismo e eventos cardiovasculares maiores anteriores. Entretanto, uma diferença estatisticamente significativa nas características da amostra incluída no presente estudo fica bastante clara: o grupo de edêntulos totais avaliado neste estudo inclui um percentual maior de indivíduos com menos educação formal, sendo essa diferença estatisticamente significativa. A educação é um dos indicadores utilizados para observar características sócio-econômico-culturais. Sabe-se que quanto mais

educado é um indivíduo, maiores chances de apresentar melhor saúde (GHISI et al., 2017). Ainda relativo a nível sócio-econômico-cultural, é importante ressaltar que o hospital de referência em que o presente estudo foi realizado atende pacientes do sistema público, de convênios e um pequeno percentual de indivíduos que são atendidos com pagamento integral dos custos. Entretanto, a vasta maioria (mais de 90%) é de indivíduos que buscam a atenção pelo Sistema Único de Saúde.

Também é digno de nota que o percentual de indivíduos que autodeclararam-se com cor da pele preta é reduzido em relação aos brancos. Isso se dá pelo fato de que o Rio Grande do Sul apresenta um percentual de indivíduos que declara ter pele branca é de 83,7%. No presente estudo, o percentual de portadores de cor de pele branca é de aproximadamente 81%, o que é similar aos dados demográficos do estado (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Essa análise reforça que os dados coletados neste trabalho guardam relação com a distribuição da população, em que se pese não ser uma amostra representativa da mesma. Outro fato digno de nota é a idade dos indivíduos incluídos, com média de aproximadamente 63 anos. Os eventos cardiovasculares são detectados, em sua maioria, a partir da quarta década de vida, o que explica a faixa etária dos indivíduos incluídos nesta análise (BENJAMIN et al., 2017). Ressalte-se que mais da metade dos indivíduos que foram incluídos já apresentou eventos maiores anteriormente, o que demonstra que são indivíduos em maiores riscos de eventos futuros e suporta a média de idade dos mesmos.

No que se refere aos parâmetros sanguíneos avaliados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre edêntulos totais e indivíduos dentados. É importante ressaltar que dos participantes desta pesquisa, 45% apresentam níveis de proteína C-reativa maior que 3mg/dL, o que confere risco cardíaco (BRITO et al., 2015). Da mesma forma, os níveis de glicemia de jejum médios ultrapassam 150mg/dL, também revelando altas taxas de glicose no sangue e prováveis indicadores de resistência à insulina (BECKMAN et al., 2002; COLHOUN et al., 2004). A amostra incluída neste estudo também apresenta características de hiperlipidemia, com níveis elevados de colesterol total, LDL e triglicerídeos e baixos de HDL, também incrementando o risco cardiovascular (NILSSON, 2017).

Levando-se em consideração que níveis plasmáticos de proteína C-reativa maiores que 3mg/dL imputam risco cardiovascular, analisou-se as variáveis

independentes em relação a esse desfecho. Somente o fato de ser atualmente fumante revelou-se diferente entre esses dois grupos. Esse achado está em linha com o fato de o fumo ser um importante fator de risco para eventos cardiovasculares (BECK et al., 2005) e que merece atenção da equipe de saúde.

Com o objetivo de globalmente analisar os resultados do presente estudo, uma regressão logística foi realizada. No modelo univariado, a análise número de dentes gerou um valor de  $p=0,23$ , o que não apresenta significância. Entretanto, quando se faz a modelagem e inclui sexo e tabagismo, o número de dentes torna-se no limiar da significância (0,05). Esse fato permite inferir que quando se ajusta para o efeito do fumo e sexo, o edentulismo aparece como um fator associado. Essa situação revela que existe um efeito independente da perda dentária quando ajustado p fumo e sexo. O significado da perda dentária em estudos de saúde bucal é extremamente impactante. A perda dentária é considerada um desfecho real e não somente um desfecho sub-rogado (HUJOEL; DEROUEN, 1995).

É importante que se faça uma reflexão da perda dentária como um reflexo de saúde bucal deteriorada. Em que se pese não ser possível depreender a causa da perda dentária, sabe-se que as duas principais causas de perdas dentárias são a cárie e a doença periodontal. Ambas podem ter relação com incremento de inflamação. A primeira frequentemente está associada a problemas endodônticos, que geram inflamação sistêmica (LILJESTRAND et al., 2016) e a segunda é um processo infecto-inflamatório per se, sendo capaz de gerar incrementos de marcadores inflamatórios sistêmicos. É importante ressaltar que ambas as doenças levam tempo para gerar a perda dentária, o que faz com que a inflamação seja persistente por períodos bastante longos, como fatores de risco para problemas cardiovasculares (BECK et al., 2001).

Para fins de melhor compreensão dos achados do presente estudo, também é importante que sejam analisadas as condições dentárias e inflamatórias dos indivíduos dentados no momento do exame/intervenção. Observa-se que, em média, os indivíduos apresentam 13 dentes em boca, compatível com a idade apresentada (FELTON, 2016). As condições de controle de placa revelam aproximadamente 40% de placa visível. No plano inflamatório, sangramento à sondagem foi encontrado em aproximadamente 30% dos sítios, com profundidade de sondagem média e mais de 3mm, com mais de 5mm de perda de inserção. Essa situação infere que os indivíduos incluídos nesta pesquisa apresentam experiência de doença periodontal.

Para compreensão do efeito dessas variáveis com a concentração de proteína C-reativa, uma análise de regressão linear com os achados periodontais dos pacientes dentados foi realizada. No modelo simples, glicose e tabagismo foram associadas ao desfecho, o que motivou serem os fatores de ajuste para o modelo múltiplo. Nesse, não se observou relação entre as variáveis periodontais no momento e os níveis de proteína C-reativa. A busca de explicação para esse fato é um desafio. Pode-se supor que o número de dentes presente seja um dos fatores explicativos. Entretanto, o resultado posterior da presença de doença (perda dentária) já demonstrado anteriormente aponta para a importância da saúde bucal como indicadora de risco para problemas cardiovasculares. Os achados desta pesquisa devem ser tomados com precaução no plano da inclusão da condição bucal como real fator de risco a condições cardíacas. Entretanto, não se pode ignorar que a plausibilidade biológica e o fato de que a perda dentária independentemente se associa a maior risco cardíaco não pode ser desconsiderada.

## **6 CONCLUSÃO**

A perda dentária está associada a incremento do risco cardíaco medido por inflamação sistêmica.

## 7 RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO

Esta pesquisa foi realizada no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre, no setor de Hemodinâmica do referido hospital. A mesma teve início no mês de dezembro de 2016 e se estendeu até outubro de 2017. Foi inicialmente adiada por um ano por falta de equipamento de ecografia específico para diagnóstico dos complexos mio-intimais, após o único, foi paralisada por duas vezes devido a problemas técnicos nos aparelhos necessários.

A pesquisa faz parte de um projeto aprovado pelo IC-FUC RS intitulado: **Associação entre Aterosclerose Periférica e Doença Arterial Coronariana**. A pesquisa foi conduzida por uma periodontista (Silvia Zanella), um médico radiologista (Fábio Bonalume) e dois médicos cardiologistas hemodinamicistas (corpo clínico do setor de hemodinâmica). A coleta de desenvolvia normalmente às sextas-feiras à noite e sábados pela manhã até o último paciente. Os pacientes ficavam localizados em boxes separados por cortinas tipo blecaute, e deitados em macas. Eram pacientes oriundos na grande maioria de hospitais públicos da grande Porto Alegre, com indicação de diagnóstico de sintomas ou por infarto agudo do miocárdio sumariamente.

Após organização logística com a enfermeira chefe do setor, eram marcados e anotados os boxes com os pacientes elegíveis e oferecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que os mesmos assinassem. Se o paciente decidisse participar, era coletado e colado na ficha de pesquisa um selo do próprio hospital que também estava no braço do paciente e em todos os exames identificando o paciente com o registro no hospital, número de atendimento, nome, idade e convênio ou Sistema único de Saúde. Iniciava-se a coleta: inicialmente os pacientes confirmavam o nome, a idade e respondiam perguntas do questionário sobre dados demográficos como cor da pele, nível sócio-econômico e questões direcionadas a fatores de risco conhecidos para doença cardiovascular. Em seguida se iniciava a coleta de dados odontológicos consistindo em exame de boca toda, índice de placa visível, profundidade de sondagem e perda de inserção, e sangramento à sondagem. Findo o exame odontológico, o paciente era convidado a responder um questionário de auto-relato de doença periodontal com 18 perguntas, a maioria delas direcionada a doença.

Terminado o questionário de auto-relato, o paciente iniciava os exames de ultrassonografia com o médico radiologista que realizava a medida dos complexos mio-intimais, buscando medidas que diagnosticassem o grau de obstrução das artérias carótidas (EMI de Carótidas), o grau de obstrução de artérias periféricas que fazem diagnóstico de Doença Arterial Periférica. As medidas foram realizadas com aparelho de ecografia portátil Mindray modelo M10 com transdutor linear de 10Mhz de frequência. Nas artérias carótidas, a medida foi realizada a 2,0 cm caudalmente à bifurcação carotídea em ambas as carótidas comuns. Nas artérias braquiais, a medida foi realizada no terço médio do braço. Na artéria femoral, a medida foi realizada a 2,0 cm da bifurcação femoral na artéria femoral comum e na artéria poplítea a medida foi realizada ao nível da entrelinha articular do joelho. Entre o fim do exame oral e o início da ecografia era solicitado ao laboratório fazer a coleta sanguínea para obter marcadores como proteína C-reativa, hemograma, colesterol total, HDL, triglicerídeos e glicemia. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedman manualmente pela pesquisadora. O paciente seguia para a sala de exames de cineangiocoronariografia para diagnóstico de extensão e severidade de obstruções nas artérias coronárias. A cineangiocoronariografia coronária é definida como a visualização radiográfica dos vasos coronários após a injeção de contraste radiopaco. As imagens radiográficas são permanentemente gravadas para futura revisão em filme de 35 mm ou gravação digital. Técnica percutânea ou de debridamento, geralmente a partir da artéria femoral ou braquial, são utilizadas para a inserção de cateteres especiais. A angiografia coronária requer canulação seletiva do óstio da coronária esquerda e direita e, se presente, cada enxerto de veia safena ou de artéria mamária interna para a obtenção de uma imagem ideal. Médicos que realizam esses procedimentos (Cardiologistas/Hemodinamicistas) devem ser tecnicamente competentes em todos os aspectos do procedimento e ter uma compreensão completa das indicações clínicas, dos riscos do procedimento e da anatomia coronariana. Os pesquisadores não tinham, acesso aos resultados dos exames coronarianos e nem entre os exames odontológicos e dos complexos mio-intimais.

Após o procedimento final os pacientes se mantinham em observação por 4 horas se o acesso fosse por radial e 8 horas, se femoral.

O término da coleta foi acordado em função do tempo, os dados foram inseridos numa planilha excel e rigorosamente conferidos manualmente uma a uma. Os dados



constavam de questionário sobre gênero, cor de pele, idade, peso, altura, estado civil, nível educacional, sedentarismo, tabagismo, etilismo, diabetes, hipertensão e evento cardiovascular anterior. Nos dados periodontais foram inseridos na planilha as médias de sangramento a sondagem, perda de inserção, profundidade de sondagem, índice de placa visível e número de dentes. Os dados laboratoriais foram inseridos em números exatos na medida de mg/dL. Os dados dos complexos mio-intimais em mm, e os dados das artérias coronárias em sim ou não e também categorizados pelo score syntax, O SYNTAX Score é calculado analisando 12 perguntas à respeito das características da DAC em cada paciente. As primeiras 3 perguntas determinam onde a DAC está predominantemente localizada (coronária esquerda ou coronária direita), assim como o número de lesões e de segmentos vasculares envolvidos. As nove perguntas restantes classificam a complexidade de cada lesão significativa ( $\geq 50\%$  em vasos de calibre  $\geq 1,5\text{mm}$ ). Isto inclui a informação do comprimento, posição e tortuosidade de cada lesão, e se esta ocorre em bifurcações ou trifurcações. Os fatores tais como a calcificação, trombos e presença de doença difusa ou calibre pequeno dos vasos também são considerados. A soma da classificação individual de cada lesão e seu fator de complexidade é o SYNTAX Score geral do paciente. Uma contagem mais elevada do SYNTAX Score indica uma maior dificuldade terapêutica e um prognóstico potencialmente pior a curto e longo prazo.

Também foram coletados e inseridos na planilha dados de auto-relato de doença periodontal com 18 questões baseadas em artigo anterior (CYRINO et al., 2011).

Os resultados da tese foram baseados num desfecho intermediário (PCR-ultra sensível), todos os outros dados serão trabalhados na sequência em estágio pós-doutoral, a ser realizado a partir de 2018 na Faculdade de Odontologia da UFRGS.

## REFERÊNCIAS

- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International dental journal**, v. 25, n. 4, p. 229-235, Dec. 1975. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1058834>>. Acesso em: 1 dez. 2017.
- ALBANDAR, J. M. Underestimation of periodontitis in NHANES surveys. **Journal of Periodontology**, v. 82, n. 3, p. 337-41, Mar. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21214340>>. Acesso em: 8 set. 2017.
- ANITHA, V. et al. Estimation of high sensitivity C-reactive protein in patients with periodontal disease and without coronary artery disease. **Indian Journal of Dental Research**, v. 26, n. 5, p. 500-3, 2015. Sep./Oct. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672420> >. Acesso em: 5 nov. 2017.
- ARMITAGE, G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. **Periodontology 2000**, v. 34, p. 9-21, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717852>>. Acesso em: 8 set. 2017.
- BAHEKAR, A. A. et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. **American Heart Journal**, v. 154, n. 5, p. 830-7, Nov. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967586>>. Acesso em: 5 nov. 2017.
- BALDASSARRE, D. et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 16, p. 1489-1499, Oct. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999719>>. Acesso em: 8 set. 2017.
- BAKOIANNIS, C. et al. Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 16, p. 2597-2604, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22489718>>. Acesso em: 8 set. 2017.
- BARNES, M. et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. **Heart**, v. 101, n. 21, p. 1738-1747, Nov. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26310262> >. Acesso em: 5 nov. 2017.
- BECK, J. D. et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. **Circulation**, v. 112, n. 1, p. 19-24, Jul. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983248> >. Acesso em: 5 nov. 2017.
- BECK, J. D. et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.

**Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n. 11, p. 1816-1822, Nov. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701471>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; LIBBY, P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. **Journal of the American Medical Association**, v. 287, n. 19, p. 2570-81, May 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020339>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 10, p. e146-e603, Mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122885>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

BENTZON, J. F. et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. **Circulation Research**, v. 114, n. 12, p. 1852-66, Jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24902970>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

BLAIZOT, A. et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. **International Dental Journal**, v. 59, n. 4, p. 197-209, Aug. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774803>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

BOON, R. A.; HERGENREIDER, E.; DIMMELER, S. Atheroprotective mechanisms of shear stress-regulated microRNAs. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 108, n. 4, p. 616-620, Oct. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955103>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

BRITO, V. et al. High sensitivity C protein as an independent risk factor in people with and without history of cardiovascular disease. **Archivos Del Instituto De Cardiologia De Mexico**, v. 85, n. 2, p. 124-35, Apr./Jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700576>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

BROWN, A. J. et al. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. **Nature Reviews Cardiology**, v. 13, n. 4, p. 210-220, Apr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822720>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

BUDZYŃSKI, J. et al. Association between Bacterial Infection and Peripheral Vascular Disease: A Review. **The International Journal of Angiology**, v. 25, n. 1, p. 3-13, Mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900306>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

BURKE, A. P. et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 7, p. 1266-1271, Jul. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142859>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

CESAR, L. A. et al. Guideline for stable coronary artery disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 2, Supl. 2, p. 1-56, Aug. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410086>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

CHENG, C. et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. **Circulation**, v. 113, n. 23, p. 2744-2753, Jun. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754802>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

CHO, H. et al. Diabetic wound healing in a MMP9-/- mouse model. **Wound Repair and Regeneration**, v. 24, n. 5, p. 829-840, Sep. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27292154>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

COTTI, E. et al. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. **International Journal of Cardiology**, v. 148, n. 1, p. 4-10, Apr 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851474>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

COLHOUN, H. M. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 364, n. 9435, p. 685-96, Aug. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

CYRINO, R. M. et al. Evaluation of self-reported measures for prediction of periodontitis in a sample of Brazilians. **Journal of Periodontology**, v. 82, n. 12, p. 1693-704, Dec. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563951>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

DAWBER, T. R.; MEADORS, G. F.; MOORE, F. E. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. **American Journal of Public Health and the Nation's Health**, v. 41, n. 3, p. 279-81, Mar. 1951. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14819398>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

DZAU, V. J. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). **Circulation**, v. 114, n. 25, p. 2850-2870, Dec. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179034>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

EDSFELDT, A. et al. Impaired fibrous repair: a possible contributor to atherosclerotic plaque vulnerability in patients with type II diabetes. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 9, p. 2143-2150, Sep. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035341>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

ELKIND, M. S. et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: the Northern Manhattan Study. **Neurology**, v. 73, n. 16, p. 1300-7, Oct. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841382>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

FELTON, D. A. Complete Edentulism and Comorbid Diseases: An Update. **J The International Journal of Prosthodontics**, v. 25, n. 1, p. 5-20, Jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371954>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

FLORES, M. F. et al. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. **Journal of Periodontology**, v. 85, n. 4, p. 545-53, Apr. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805809>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

GHISI, G. L. M. et al. Health literacy and coronary artery disease: A systematic review. **Patient Education and Counseling**, Sep. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28899710>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

FADINI, G. P. et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, n. 9, p. 1449-57, May 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862417>>. Acesso em: 10 set. 2017.

FALK, E. et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. **European Heart Journal**, v. 34, n. 10, p. 719-28, Mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23242196>>. Acesso em: 10 set. 2017.

FISHER, M. Occlusion of the internal carotid artery. **AMA Arch Neurol Psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 346-77, Mar 1951. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14810286>>. Acesso em: 10 set. 2017.

FREDERICK, M.; NEWMAN, J.; KOHLWES, J. Leriche syndrome. **Journal of General Internal Medicine**, v. 25, n. 10, p. 1102-4, Oct. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20568019>>. Acesso em: 10 set. 2017.

GAIO, E. J. et al. Effect of obesity on periodontal attachment loss progression: a 5-year population-based prospective study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 7, p. 557-65, Jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970086>>. Acesso em: 10 set. 2017.

GEERTS, S. O. et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. **Journal of Periodontology**, v. 73, n. 1, p. 73-8, Jan 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846202>>. Acesso em: 10 set. 2017.

GIMBRONE, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. **Cardiovascular Pathology**, v. 22, n. 1, p. 9-15, Jan./Feb. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818581>>. Acesso em: 10 set. 2017.

GO, A. S. et al. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 4, p. 229-238, Feb. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490908>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

GONCALVES, I. et al. Elevated Plasma Levels of MMP-12 Are Associated With Atherosclerotic Burden and Symptomatic Cardiovascular Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 35, n. 7, p. 1723-1731, Jul. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25953645>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

GORDON, T. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 89, n. 2, p. 157-161, Aug. 1978. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/677576>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

GREGG, E. W. et al. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. **Diabetes Care**, v. 35, n. 6, p. 1252-1257, Jun. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619288>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbiology of periodontal diseases: introduction. **Periodontol 2000**, v. 38, p. 9-12, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15853934>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 16, p. 1685-95, Apr. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843671>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HANSSON, G. K.; LIBBY, P.; TABAS, I. Inflammation and plaque vulnerability. **Journal of Internal Medicine**, v. 278, n. 5, p. 483-93, Nov. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260307>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HEDERA, P.; BUJDÁKOVÁ, J.; TRAUBNER, P. Effect of collateral flow patterns on outcome of carotid occlusion. **European Neurology**, v. 35, n. 4, p. 212-6, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671981>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HIRSCH, A. T. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. **Circulation**, v. 113, n. 11, p. e463-654, Mar. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549646>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HOLLANDER, M. et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. **Circulation**, v. 105, n. 24, p. 2872-7, Jun. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070116>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

HUJOEL, P. P.; DEROUEN, T. A. A survey of endpoint characteristics in periodontal clinical trials published 1988-1992, and implications for future studies. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 22, n. 5, p. 397-407, May 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7601922>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

HUNG, G. U. et al. Impact of initial myocardial perfusion imaging versus invasive coronary angiography on outcomes in coronary artery disease: a nationwide cohort study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, Nov. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164302>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2010**. 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/2010>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

JANOUDI, A. et al. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. **European Heart Journal**, v. 37, n. 25, p. 1959-67, Jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705388>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

JOHAR, N. et al. Association of Relationship between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. **Mymensingh Medical Journal**, v. 26, n. 2, p. 439-447, Apr. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28588184>>. Acesso em: 8 set. 2017.

KANNEL, W. B. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. **Circulation**, v. 75, n. 3 Pt 2, p. II4-5, Mar. 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3493089>>. Acesso em: 7 jul. 2017.

KINANE, D. F. et al. Bacteraemia following periodontal procedures. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 7, p. 708-13, Jul. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15966875>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

LALLA, E. et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 8, p. 1405-11, Aug. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816879>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

LAMONTE, M. J. et al. History of Periodontitis Diagnosis and Edentulism as Predictors of Cardiovascular Disease, Stroke, and Mortality in Postmenopausal Women. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 4, Mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356279>>. Acesso em: 8 set. 2017.

LE FAUCHEUR, A. et al. Variability and short-term determinants of walking capacity in patients with intermittent claudication. **Journal of Vascular Surgery**, v. 51, n. 4, p.

886-92, Apr. 2010. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20347684>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

LENG, W. D. et al. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. **International Journal of Cardiology**, v. 201, p. 469-72, Dec. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313869>>.

LI, X. et al. Shear stress in atherosclerotic plaque determination. **DNA and Cell Biology**, v. 33, n. 12, p. 830-838, Dec. 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165867>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

LIBBY, P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. **American Journal of Cardiology**, v. 86, n. 8B, p. 3J-8J; discussion 8J-9J, Oct. 2000. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081443>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

LIBBY, P.; LICHTMAN, A. H.; HANSSON, G. K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. **Immunity**, v. 38, n. 6, p. 1092-104, Jun. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809160>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

LIBBY, P.; PASTERKAMP, G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. **European Heart Journal**, v. 36, n. 43, p. 2984-1987, Nov. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206212>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; HANSSON, G. K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. **Nature**, v. 473, n. 7347, p. 317-25, May 2011.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593864>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

LIBERMAN, A. L. et al. Symptomatic Carotid Occlusion Is Frequently Associated With Microembolization. **Stroke**, v. 48, n. 2, p. 394-399, Feb. 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28077455>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

LILJESTRAND, J. M. et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 12, p. 1358-1365, Nov. 2016.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466397>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

LINDHE, J.; HAMP, S. E.; LÖE, H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. **Journal of Periodontal Research**, v. 10, n. 5, p. 243-55, Nov. 1975. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/129548>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

LOCKHART, P. B. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 20, p. 2520-2544, May,



2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22514251>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

LÓPEZ, R. et al. Ageing, dental caries and periodontal diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, Supl. 18, p. S145-S152, Mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266118>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, Dec. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245604>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

ŁYSEK, R. P. et al. Relationship between past myocardial infarction, periodontal disease and Porphyromonas gingivalis serum antibodies: A case-control study. **Cardiology Journal**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28151544>>. Acesso em: 8 set. 2017.

MUSTAPHA, I. Z. et al. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Periodontology**, v. 78, n. 12, p. 2289-2302, Dec. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18052701>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

NICOLAU, J. C. et al. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 102, n. 3, Supl. 1, p. 1-61, Mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862929>>. Acesso em: 5 jul. 2017.

NILSSON, J. Atherosclerotic plaque vulnerability in the statin era. **European Heart Journal**, v. 38, n. 21, p. 1638-1644, Jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387815>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

NORGREN, L. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). **Journal of Vascular Surgery**, v. 45 Supl. S, p. S5-67, Jan. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223489>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

OPPERMANN, R. V. et al. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. **Periodontology 2000**, v. 67, n. 1, p. 13-33, Feb. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494596>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

ORG, E.; MEHRABIAN, M.; LUSIS, A. J. Unraveling the environmental and genetic interactions in atherosclerosis: Central role of the gut microbiota. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 2, p. 387-99, Aug. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071662>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

ORLANDI, M. et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and

meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 236, n. 1, p. 39-46, Sep. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014033>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

PERSSON, G. R.; PERSSON, R. E. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 8 Suppl, p. 362-379, Sep. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724863>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

ROOKE, T. W. et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 14, p. 1555-1570, Apr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473760>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

ROSS, R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. **American Heart Journal**, v. 138, n. 5, Pt 2, p. S419-20, Nov. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10539839>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

RYDÉN, L. Response by Rydén to Letter Regarding Article, "Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study". **Circulation**, v. 134, n. 1, p. e2, Jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358441>>. Acesso em: 8 ago. 2017.

SAFFI, M. A. et al. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. **World Journal of Cardiology**, v. 7, n. 1, p. 26-30, Jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25632316>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SCANNAPIECO, F. A.; BUSH, R. B.; PAJU, S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. **Annals of Periodontology**, v. 8, n. 1, p. 38-53, Dec. 2003a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971247>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SCANNAPIECO, F. A. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. **Annals of Periodontology**, v. 8, n. 1, p. 70-8, Dec. 2003b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971249>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SCANLON, P. J. et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, n. 6, p. 1756-824, May 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334456>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SHAH, P. K. et al. Vaccine for atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 25, p. 2779-2791, Dec. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25541132>>. Acesso em: 9 ago. 2017. Acesso em: 9 ago. 2017.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 39-46, Jul. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591251>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SLOTS, J.; TING, M. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. **Periodontology** 2000, v. 20, p. 82-121, Jun. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522224>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

STEINBERG, D.; WITZTUM, J. L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? **Circulation**, v. 105, n. 17, p. 2107-11, Apr. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980692>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

STEWART, R.; WEST, M. Increasing Evidence for an Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 133, n. 6, p. 549-551, Feb. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762522>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

STONE, G. W. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 3, p. 226-235, Jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247313>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

STÖRK, S. et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. **Circulation**, v. 110, n. 3, p. 344-8, Jul. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238459>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SUSIN, C. et al. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. **Journal of Periodontology**, v. 75, n. 7, p. 1033-1041, Jul. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15341364>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

SUSIN, C. et al. Tooth loss in a young population from south Brazil. **J Public Health Dent**, v. 66, n. 2, p. 110-115, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16711630>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

TABAS, I.; GARCÍA-CARDEÑA, G.; OWENS, G. K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. **Journal of Cell Biology**, v. 209, n. 1, p. 13-22, Apr. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869663>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

TAKAYA, N. et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--

initial results. **Stroke**, v. 37, n. 3, p. 818-823, Mar. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469957>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

TOUSOULIS, D. et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 37, p. 4089-4110, Dec. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204371>>. Acesso em: 9 ago. 2017.

TSIANTOULAS, D. et al. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1743-56, May 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855199>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

VAN LAMMEREN, G. W. et al. Time-dependent changes in atherosclerotic plaque composition in patients undergoing carotid surgery. **Circulation**, v. 129, n. 22, p. 2269-76, Jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637558>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

VEDIN, O. et al. Tooth loss is independently associated with poor outcomes in stable coronary heart disease. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 8, p. 839-46, May 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672609>>. Acesso em: 8 set. 2017.

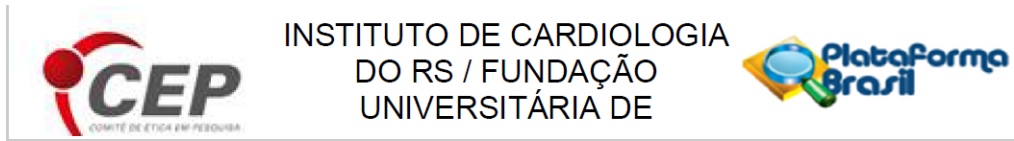
WIGREN, M. et al. Decreased levels of stem cell factor in subjects with incident coronary events. *Journal of Internal Medicine*, v. 289, n. 2, p. 180-191, Feb. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467529>>. Acesso em: 20 set. 2017.

ZANELLA, S. M. et al. Periodontal disease, tooth loss and coronary heart disease assessed by coronary angiography: a cross-sectional observational study. **Journal of Periodontal Research**, v. 51, n. 2, p. 221-227, Apr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223630>>. Acesso em: 8 set. 2017.

ZENG, X. T. et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. **International Journal of Cardiology**, v. 203, p. 1044-1051, Jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638053>>. Acesso em: 8 set. 2017.

ÇALAPKORUR, M. U. et al. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum. **Journal of Periodontal Research**, v. 52, n. 3, p. 532-539, Jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734498>>. Acesso em: 8 set. 2017.

## ANEXO 1 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Associação entre aterosclerose periférica e doença arterial coronariana.

**Pesquisador:** Juarez Neuhaus Barbisan

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 54806616.0.0000.5333

**Instituição Proponente:** Instituto de Cardiologia do RS / Fundação Universitária de Cardiologia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

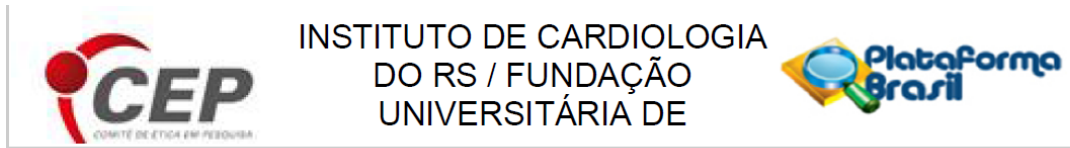
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.515.794

#### Apresentação do Projeto:

Será realizada a correlação da medida do complexo mio-intimal das artérias femorais, artérias carótidas e poplíteas, bem como a avaliação da saúde bucal e medidas relacionáveis ao ecocardiograma dos pacientes e esses dados serão correlacionados com a presença e a severidade da doença arterial coronariana. A aterosclerose é uma doença degenerativa de etiologia multicausal. Diferentes fatores de risco (genéticos e adquiridos) atuando em conjunto podem determinar sua ocorrência em mais de 50% da população adulta mundial. Várias doenças podem acometer as artérias de homens e mulheres, desde o nascimento até a velhice. Das principais artérias acometidas por esta enfermidade, as mais estudadas são as carótidas, e dentre todas as lesões das artérias carótidas responsáveis por doença cerebrovascular de origem extracraniana, 90% ocorrem em decorrência da aterosclerose. As demais são representadas por doenças não ateroscleróticas, tais como: acotovelamento, arterite de Takayasu, displasia fibromuscular, compressões extrínsecas, dissecação da íntima, aneurisma e trauma. O acidente vascular cerebral (AVC) representa uma das doenças que mais matam no mundo. É a maior causa de incapacitação da população na faixa etária superior a 50 anos, sendo responsável por 10% do total de óbitos, 32,6% das mortes com causas vasculares e 40% das aposentadorias precoces no Brasil. O País está entre os dez primeiros com maiores índices de mortalidade por AVC. A doença

**Endereço:** Av. Princesa Isabel, nº 370 - Centro Cultural Rubem Rodrigues - Ramal: 4136 e Av. Princesa Isabel, nº 395 -  
**Bairro:** Santana **CEP:** 90.620-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



Continuação do Parecer: 1.515.794

arterial coronariana (DAC) é a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e demanda elevados custos socioeconômicos(3). Em 2003, 69% dos óbitos bem definidos no Brasil foram causados por doenças crônicas não transmissíveis, das quais 32% eram cardiovasculares. Em 2005, dos 6 bilhões de reais gastos com o pagamento de autorizações de internação hospitalar (exceto partos), as doenças crônicas representaram 58% do gasto total, liderado pelos gastos das doenças cardiovasculares (22%). Além disso, essas doenças crônicas pioram a qualidade de vida e comprimem o orçamento das populações mais pobres e mais acometidas por tais doenças e suas complicações mais frequentes. O início silencioso da doença vascular na parede arterial progride com mecanismos já conhecidos, que incluem: disfunção endotelial, inflamação, formação da placa e remodelação vascular, posterior rotura da placa aterosclerótica e trombose. A disfunção endotelial é importante passo na formação das doenças cardiovasculares e participa na rotura da placa de ateroma, responsável por 70% dos infartos agudos do miocárdio em pacientes assintomáticos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Correlacionar os achados com fatores de risco estabelecidos para DAC e a relação ao perfil nutricional do paciente. Comparar a prevalência, extensão e gravidade da periodontite crônica em pacientes com o EMI e as medidas do ecocardiograma

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos não há. O presente estudo pode colaborar na investigação de alguns possíveis fatores de risco como a saúde bucal (periodontite crônica) e alguns parâmetros cardiovasculares.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo de pacientes com e sem doença arterial coronária aterosclerótica segundo o resultado da cineangiocoronariografia realizado no Instituto de Cardiologia da cidade de Porto Alegre RS.

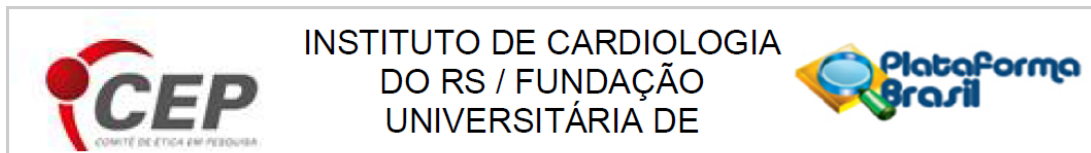
**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Estão adequados.

**Recomendações:**

Seguir a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012.

**Endereço:** Av. Princesa Isabel, nº 370 - Centro Cultural Rubem Rodrigues - Ramal: 4136 e Av. Princesa Isabel, nº 395 -  
**Bairro:** Santana **CEP:** 90.620-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



Continuação do Parecer: 1.515.794

No projeto em documento e Plataforma Brasil o cronograma não está atualizado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Atualização do cronograma.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	questionario.doc	20/04/2016 14:16:50	Leonardo Martins Pires	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταforma2.doc	20/04/2016 14:16:31	Leonardo Martins Pires	Aceito
Outros	Parecer_Met.doc	04/04/2016 14:35:51	Maria Lúcia Abreu Pinheiro Guedes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.doc	04/04/2016 14:35:15	Maria Lúcia Abreu Pinheiro Guedes	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_679296.pdf	04/04/2016 07:10:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	04/04/2016 07:10:22	Juarez Neuhaus Barbisan	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταforma.doc	03/04/2016 22:38:16	Juarez Neuhaus Barbisan	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostopreenchida.pdf	03/04/2016 22:35:05	Juarez Neuhaus Barbisan	Aceito

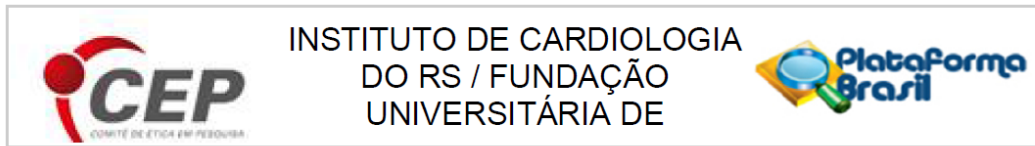
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. Princesa Isabel, nº 370 - Centro Cultural Rubem Rodrigues - Ramal: 4136 e Av. Princesa Isabel, nº 395 -  
**Bairro:** Santana **CEP:** 90.620-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



Continuação do Parecer: 1.515.794

PORTO ALEGRE, 26 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**  
**Leonardo Martins Pires**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Princesa Isabel, nº 370 - Centro Cultural Rubem Rodrigues - Ramal: 4136 e Av. Princesa Isabel, nº 395 -  
**Bairro:** Santana **CEP:** 90.620-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



**ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE*****Associação entre Aterosclerose Periférica e Doença Arterial Coronariana***

Eu, \_\_\_\_\_, autorizo minha participação na pesquisa que será realizada pela médico Fábio Bonalume. Estou consciente que esta pesquisa tem como finalidade o estudo da espessura dos vasos carotídeos, femorais e poplíteos, bem como da condição periodontal e do perfil nutricional de pacientes cardíacos, não representando risco a minha integridade física e moral. A minha participação será através de exame clínico da cavidade oral, exame ultrassonográfico das carótidas, femorais, poplíteas e do coração. Juntamente com esses exames, responderei a um questionário referente a meu estado de saúde geral. A minha privacidade será totalmente preservada quanto à utilização das informações obtidas e me assegurado o acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa; inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Caso haja essa necessidade entrarei em contato com a **Dr. Fábio Bonalume pelo telefone (51) 82730960** ou na Av. Ipiranga, 1801, segundo andar, Serviço de Tomografia na cidade de Porto Alegre. É de meu conhecimento que estou participando dessa pesquisa como voluntário (a), sem qualquer despesa de minha parte, assim como sem qualquer ganho financeiro. Fui informado (a) ainda que tenho total liberdade de recusar a participar dessa pesquisa ou de retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização ou prejuízo.

Declaro que entendo todos os termos acima expostos e, aceito voluntariamente participar desse estudo.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO





## IC-FUC/UFRGS - Informações Gerais do Paciente

Nº Prontuário do Paciente / N da Ficha  
Hospitalar/Periodontal:

Nome: \_\_\_\_\_

- |                             |                             |   |                                    |                          |  |
|-----------------------------|-----------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|--|
| 1. Gênero                   | <input type="checkbox"/>    | 1- Masculino<br>2- Feminino   | 9. Sedentarismo                    | <input type="checkbox"/> | 1- Sim<br>2- Não                         |
| 2. Cor da Pele              | <input type="checkbox"/>    | 1- Branco<br>2- Negro<br>3- Outro   | 10. Tabagismo                      | <input type="checkbox"/> | 0- Sim<br>1- Não<br>2- <b>Ex-fumante</b> |
| 3. Idade                    | <input type="checkbox"/>    |   | 11. Etilismo                       | <input type="checkbox"/> | 1- Sim<br>2- Não                         |
| 4. Peso                     | <input type="checkbox"/> kg |   | 12. Diabetes Mellitus              | <input type="checkbox"/> | 1- Sim<br>2- Não                         |
| 5. Altura                   | <input type="checkbox"/> m  |   | 13. Hipertensão                    | <input type="checkbox"/> | 1- Sim<br>2- Não                         |
| 6. Circunferência Abdominal | <input type="checkbox"/> cm |   | 14. Evento <b>Cardioy</b> anterior | <input type="checkbox"/> | 1- Sim<br>2- Não                         |
| 7. Estado Civil             | <input type="checkbox"/>    | 1- Solteira (o)<br>2- Casada (o)<br>3- Divorciada (o)<br>4- Viúva (o)<br>5- União Estável |                                    |                          |  |
| 8. Nível Educacional        | <input type="checkbox"/>    | 0- S/ instrução<br>1- Fundamental<br>2- Médio<br>3- Superior                              |                                    |                          |  |

Monitoramento do Paciente:

---



---



## ANEXO 5 - QUESTIONÁRIO AUTO-RELATO DOENÇA PERIODONTAL

- 1) Quantos anos você têm?
- 2) Homem ou mulher?
- 3) Quantos anos de estudos você têm?
- 4) Qual sua renda familiar?
- 5) Você fuma?
- 6) Você têm diabetes?
- 7) Você faz uso de fio ou fita dental?
- 8) Com que frequência você escova os dentes?
- 9) Qual sua ultima visita ao dentista para controle ou tratamento?
- 10) A doença gengival é um problema relativamente comum que ocorre em nossa boca, pessoas com doença gengival devem ter sangramento ao redor dos dentes, gengivas inchadas, machucadas ou infeccionadas que permanece por 2 semanas ou mais e não é causada por próteses removíveis parciais ou totais. Você acha que pode ter doença gengival?
- 11) Você notou nos últimos anos que seus dentes anteriores se projetaram ou os dentes da frente abriram espaço?
- 12) Você já teve algum dente “bambo” na boca por si só, sem injúria ou trauma?
- 13) Você já teve algum dente perdido sozinho sem que houvesse nenhum traumatismo ou extraído pelo dentista?
- 14) Consideramos como dentes naturais, aqueles que ainda apresentam raízes dentro do osso, mesmo que possuam pinos, obturações, coroas, pivôs, blocos metálicos ou sejam apoio de pontes fixas. Faça uma análise cuidadosa e verifique quantos dentes naturais você possui?

- 15) De um modo geral, como você poderia classificar a saúde de seus dentes e gengivas?
- 16) Você já fez raspagem ou alisamento radicular, chamados de limpeza profunda ou curetagem gengival?
- 17) Você já se submeteu a alguma cirurgia para limpar abaixo das gengivas?
- 18) Algum dentista já te disse que você perdeu osso ao redor dos dentes?