

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**  
**NÍVEL MESTRADO**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS**  
**ÊNFASE EM PERIODONTIA**

Dissertação:

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS PERIODONTAIS,  
PROTEÍNA C REATIVA, PERFIL LIPÍDICO E GLICÊMICO EM  
PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA  
CRÔNICA: RESULTADOS PRELIMINARES**

**Linha de Pesquisa:** Epidemiologia, Etiopatogenia e Repercussão das  
Doenças da Cavidade Bucal e Estruturas Anexas

**Manuela Furtado Flores**

Orientador: **Prof. Dr. Alex Nogueira Haas**

**Porto Alegre, dezembro de 2011.**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS PERIODONTAIS, PROTEÍNA C  
REATIVA, PERFIL LIPÍDICO E GLICÊMICO EM PACIENTES COM  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA: RESULTADOS  
PRELIMINARES**

**por**

**Manuela Furtado Flores**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Odontologia, Nível Mestrado da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré requisito final para a  
obtenção do título de Mestre em Odontologia, concentração em Clínica  
Odontológica-Periodontia.**

**Orientador: Prof. Dr. Alex Nogueira Haas**

**Porto Alegre, 2011.**

Dedico este trabalho aos meus pais Rosangela e Luiz Antonio  
por sempre terem me incentivado nessa carreira que escolhi.

Agradeço minha mãe pelo apoio incondicional.

E o meu pai, tenho certeza que estaria muito feliz de me ver  
passar por mais essa etapa da minha caminhada.

## **Agradecimentos**

Esse trabalho só foi possível devido a ajuda de algumas pessoas que estiveram comigo nesses últimos anos. A todos vocês, deixo aqui meus sinceros agradecimentos.

Ao meu orientador Prof. ALEX HAAS, por tudo que me transmitiu de pesquisa, de ensino e de periodontia, muito obrigada por toda paciência e dedicação. Sou muito feliz por ter sido orientada por ti.

Ao Prof CASSIANO ROSING que me ajudou muito para que tudo isso fosse possível e sempre foi um exemplo para mim.

Ao meu colega MARLON MONTENEGRO, que me acompanhou durante todo o mestrado, trabalhando sempre juntos, muito obrigada por todas as ajudas, todos os “galhos quebrados”, tenho certeza que deste mestrado levarei um grande amigo.

Aos meus colegas CASSIO KAMPITS e INGRID SANADA que chegaram depois, mas vieram para contribuir demais, muito obrigada por tudo, trabalhar em equipe com vocês é muito bom.

Agradeço também a toda equipe do Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica por terem nos recebido tão bem, em especial a MARIANA FURTADO por nos ensinar tudo sobre o hospital e ainda contribuir com excelentes idéias.

Aos bolsistas de iniciação científica BRUNO KAUER e JASPER SCHUTZ, muito obrigada por tudo, vocês vão longe.

A todos os professores da PERIODONTIA, foi muito bom ter convivido nessa casa nesses últimos anos, aprendi muito com cada um de vocês, Prof. RUI VICENTE OPERMANN, Profa. SABRINA GOMES, Profa. MARILENE FERNANDES, Profa. PATRICIA WEIDLICH e Prof. FERNANDO DAUDT, muito obrigada.

Aos meus colegas do grupo da Periodontia , agradeço pela ótima convivência que tivemos e aos amigos que fiz: BRUNA GREGGIANIN, JULIANO CAVAGNI, JOSÉ MARIANO, MARTA MUSSKOPF, PAULO COLUSSI, EDUARDO GAIO, SARA OLIVEIRA, TIAGO FIORINI e toda turma nova que entrou agora.

Aos meus colegas do mestrado da turma 2009-2011.

Ao EDUARDO COIMBRA, meu futuro marido, muito obrigada por todo amor, toda paciência e também por todos momentos maravilhosos que passamos juntos.

Às minhas irmãs MARIANA FLORES e CAROLINA FLORES, por todo apoio e incentivo que sempre me deram, eu amo vocês!

Ao VINICIUS MENEZES e SANDRO MORAES, meus cunhados, muito obrigada por estarem sempre dispostos para tudo.

À LUIZA FLORES MORAES, minha sobrinha, que acabou de chegar e já trouxe muitas alegrias.

À família do Dudu, e minha futura família também VERA COIMBRA, EMANUELA COIMBRA, VALENTINA, JULIANA E LEANDRO NOGUEIRA por sempre torcerem pelo meu sucesso.

À minha amiga PATRICIA LUZ que me deu a idéia e me incentivou a seguir esse caminho.

A todas minhas amigas que me proporcionaram ótimos momentos de lazer em especial, a GABRIELA LIMA.

Agradeço também a ADRIANA e a EDINETE por serem tão prestativas sempre.

À CIBELE, por toda ajuda que nos deu.

Ao RODRIGO e SUZETI, pela atenção conosco e com os pacientes na realização das coletas sanguíneas.

Aos pacientes que se dispuseram a participar.

A UFRGS e ao HCPA que proporcionaram a realização deste trabalho.

Ao programa de Pós Graduação em Odontologia.

À CAPES pela bolsa de estudos.

À FAPERGS e ao CNPQ pelo financiamento desse estudo.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram para a realização desse projeto.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>1- APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2- INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>3- REVISAO DE LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Doenças cardiovasculares.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2 Marcadores cardiovasculares e exames laboratoriais.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2.1 Perfil lipídico.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2.2 Proteína C reativa.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.3 Perfil glicêmico.....</b>	<b>18</b>
<b>3.3 Doenças periodontais.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Estudos das associações.....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Metanálises da associação entre as duas doenças.....</b>	<b>29</b>
<b>4- OBJETIVO.....</b>	<b>31</b>
<b>5- MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>6- RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>7- DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>8- CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>
<b>10- ANEXOS.....</b>	<b>53</b>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre parâmetros clínicos periodontais, proteína C reativa (PCR), perfil lipídico e glicêmico em pacientes com Doença Arterial Coronariana crônica (DAC).

**Materiais e métodos:** Este estudo consiste em uma análise preliminar de um estudo observacional transversal. Foram incluídos 71 indivíduos, consecutivamente, a partir de uma coorte de pacientes com DAC do Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica Crônica (CPI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um questionário estruturado foi aplicado para acessar dados demográficos, socioeconômicos e comportamentais. Dados referentes à história médica tais como uso de medicamentos e presença de outras doenças, assim como peso, altura e pressão arterial foram obtidos no prontuário dos pacientes no HCPA. Os exames periodontais foram realizados por dois periodontistas calibrados, sendo registrados os índices de placa visível (IPV), sangramento gengival (ISG), profundidade de sondagem (PS), sangramento subgengival (SS) e perda de inserção (PI) em seis sítios por dente de todos os dentes presentes. Uma coleta sanguínea também foi realizada no momento do estudo para mensurar a concentração de diferentes marcadores inflamatórios e indicadores metabólicos. Para análise dos dados foram geradas as médias dos parâmetros periodontais para cada indivíduo. Modelos de regressão linear múltipla foram gerados para caracterizar a associação entre diferentes parâmetros periodontais e inflamatórios sanguíneos controlando para idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e diabetes.

**Resultados:** De maneira geral, os pacientes apresentaram condição periodontal precária, com altos níveis de placa ( $68,98 \pm 19,85\%$ ), destruição periodontal ( $PI=6,02 \pm 1,70\text{mm}$ ) e inflamação periodontal ( $SS=73,30 \pm 23,84\%$ ). Quando aplicaram-se modelos de regressão linear múltipla, foram encontradas associações positivas entre PCR com PS ( $p=0,02$ ) e PI ( $p=0,006$ ); Colesterol total com PS ( $p=0,02$ ), PI ( $p=0,05$ ) e SS ( $p=0,008$ ); lipoproteína não-HDL com SS ( $p=0,007$ ) e também lipoproteína LDL com PS ( $p=0,03$ ) e PI ( $p=0,005$ ). Não foram observadas associações entre parâmetros periodontais e lipoproteína VLDL, HDL, glicose e pressão arterial.

**Conclusão:** Levando-se em consideração as limitações desta análise preliminar, os parâmetros periodontais de PS, PI e SS parecem estar associados a alterações nos marcadores cardiovasculares como PCR, colesterol e lipoproteínas LDL e não-HDL.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between periodontal clinical parameters, C-reactive protein (CRP), lipids and glucose levels in patients with chronic coronary artery disease (CAD).

**Materials and methods:** This study consisted in a preliminary analysis of a cross-sectional observational study. The study included 71 patients, consecutively, from a cohort of patients with CAD from the Ambulatory of Chronic Ischemic Heart Disease (CPI) of the Hospital of Clinics of Porto Alegre. A structured questionnaire was used to access demographic, socioeconomic and behavioral factors. Data regarding medical history such as medication use and presence of other diseases, as well as weight, height and blood pressure were obtained from the records of patients at HCPA. The periodontal examinations were conducted by two calibrated periodontists that recorded visible plaque index (IPV), gingival bleeding (ISG), probing depth (PD), bleeding on probing (BOP) and periodontal attachment loss (PAL) at six sites per tooth of all teeth present. A blood sample was also collected at the time of the study to measure the concentration of different inflammatory markers and metabolic indicators. Individual averages were calculated for each periodontal parameter. Multiple linear regression models were generated to evaluate the association between different periodontal and blood parameters controlling for age, gender, body mass index (BMI) and diabetes.

**Results:** Overall, patients had poor periodontal status, with high levels of plaque ( $68.98 \pm 19.85\%$ ), periodontal destruction ( $PAL = 6.02 \pm 1.70\text{mm}$ ) and periodontal inflammation ( $BOP = 73.30 \pm 23.84\%$ ). When multiple linear regression models were applied, positive associations were found between CRP and PD ( $p = 0.02$ ) and PAL ( $p = 0.006$ ), total cholesterol and PD ( $p = 0.02$ ), PAL ( $p = 0.05$ ) and BOP ( $p = 0.008$ ), non-HDL lipoproteins and BOP ( $p = 0.007$ ), and LDL lipoprotein and PS ( $p = 0.03$ ) and PAL ( $p = 0.005$ ). No associations were observed between periodontal parameters and lipoprotein VLDL, HDL, glucose and blood pressure.

**Conclusion:** Taking into account the limitations of this preliminary analysis, periodontal parameters of PD, PAL and BOP seem to be associated to changes in cardiovascular markers such as CRP, cholesterol, LDL and non-HDL.



## **1- APRESENTAÇÃO**

A seguinte dissertação é parte integrante de um projeto maior intitulado “Estudos da relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares”. Este projeto é uma parceria entre a Faculdade de Odontologia da UFRGS e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A presente dissertação teve como objetivo principal avaliar a associação entre condição periodontal e proteína C reativa, perfil lipídico e glicêmico. Para isso, foram avaliados parâmetros clínicos periodontais, marcadores cardiovasculares e dados demográficos de cada paciente na busca de associações. Essas associações visam contemplar uma parte do projeto maior que terá por objetivo buscar respostas em relação à periodontite como provável fator de risco para doenças cardiovasculares e avaliar o impacto do tratamento periodontal em marcadores sistêmicos.

## 2- INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são doenças infecto-inflamatórias que afetam os dentes e estruturas circunvizinhas. Essas doenças ocorrem quando um desafio microbiano gera um desequilíbrio no processo saúde-doença, superpondo-se à resposta imuno-inflamatória do hospedeiro. Esse desafio pode ser supragengival, nas gengivites (LOE, THEILADE *et al.*, 1965), e subgengival nas periodontites (LINDHE, HAMP *et al.*, 1975).

As gengivites caracterizam-se por uma resposta universal ao acúmulo de biofilme supragengival, sendo o seu principal sinal o sangramento da margem da gengiva (LOE, THEILADE *et al.*, 1965). Edema, vermelhidão e halitose podem também estar acompanhados. A gengivite é altamente prevalente nas populações, porém sua extensão pode ser bastante variável (ALBANDAR e RAMS, 2002).

As periodontites são doenças destrutivas que causam perda de estruturas de suporte dos dentes (LINDHE, HAMP *et al.*, 1975), sendo associadas a vários agentes bacterianos diferentes (HAFFAJEE e 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 e TING, 1999).

Pacientes com periodontite frequentemente são assintomáticos. Quando estão presentes, sinais físicos e sintomas são inespecíficos e podem incluir gengivas inchadas, 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 interdental, supuração, perda dentária, mobilidade, gosto ruim na boca, 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 (SUSIN, OPPERMANN *et al.*, 2005; SUSIN, HAAS *et al.*, 2006) e afetar a qualidade de vida dos indivíduos (SHEIHAM, 2005).

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm sido conduzidos com o intuito de avaliar o impacto das doenças periodontais em condições sistêmicas, principalmente doenças cardiovasculares, diabetes e eventos adversos da gestação. Estes estudos surgiram com a emergência de um ramo dentro da periodontia chamado “periodontia médica” (WILLIAMS e OFFENBACHER, 2000), sendo iniciados a partir de estudos observacionais em pacientes com infarto agudo do miocárdio (MATTILA, NIEMINEN *et al.*, 1989).

No que se refere à associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares, as evidências evoluíram através da condução de estudos transversais, longitudinais e de intervenção (D'AIUTO, READY *et al.*, 2004; TONETTI, D'AIUTO *et al.*, 2007) os quais têm mostrado que a associação entre as duas doenças pode ser explicada pela liberação de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea em decorrência da infecção periodontal ou pela migração de bactérias periodontopatogênicas do biofilme bucal para a corrente sanguínea (CHIU, 1999). Porém, muitas questões continuam em aberto no que se refere à causalidade desta associação (BLAIZOT, VERGNES *et al.*, 2009; FRIEDEWALD, KORNMAN *et al.*, 2009), e as respostas necessitam ser buscadas para que se faça um trabalho em conjunto entre dentistas e cardiologistas na prevenção de eventos cardíacos (GENCO e VAN DYKE, 2010). Ademais, no Brasil pouco se tem estudado sobre a associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares através da avaliação de biomarcadores inflamatórios, perfil lipídico e glicêmico.

### 3- REVISÃO DE LITERATURA

O estudo da associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares engloba o entendimento dos processos causais das duas condições. Neste sentido, esta revisão da literatura aborda aspectos referentes às doenças cardiovasculares e doenças periodontais separadamente em um primeiro momento. A seguir, apresenta-se uma discussão dos estudos da relação entre as duas doenças de acordo com desenho experimental. Para a busca de artigos referentes à associação entre as duas doenças, foram realizadas buscas no medline utilizando as palavras *periodontal diseases*, *cardiovascular diseases*, *atherosclerosis*, *stroke*, *systemic biomarkers epidemiology/risk factors*. Em decorrência do grande número de estudos com delineamentos observacionais, apenas os estudos publicados a partir de 2000 foram abordados. O restante da literatura foi discutido com resultados de revisões sistemáticas e metaanálises previamente publicadas.

#### 3.1 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares englobam um grupo de doenças que afetam o coração e os vasos da circulação sanguínea e atingem proporções epidêmicas em muitos países, particularmente entre homens. Tipicamente, a categoria de doenças cardíacas inclui doença cardíaca não reumática, hipertensão e doença cardíaca coronária. Este último compreende o maior grupo, cerca de 80% das doenças cardíacas (ROMERO, MORRIS *et al.*, 2008). As enfermidades do sistema circulatório dividem-se em dez categorias de acordo com a classificação internacional de doenças, sendo elas: febres reumáticas agudas; doenças cardíacas reumáticas crônicas; doenças hipertensivas; doenças isquêmicas do coração; doenças cardíacas pulmonares e da circulação pulmonar; outras formas de doenças do coração; doenças cerebrovasculares, doenças das artérias, arteríolas e capilares; doenças das veias, vasos e gânglios linfáticos e ainda outros transtornos não especificados do sistema circulatório (CID-9).

Na categoria das doenças das artérias, arteríolas e capilares destaca-se a aterosclerose ou doença arterial coronariana, que é uma inflamação crônica na qual ocorre a formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos. Os ateromas são placas compostas por lipídios e tecido fibroso que

levam a progressiva diminuição do diâmetro vascular. O principal fator de risco para doença é o aumento do nível de colesterol LDL.

A doença cardíaca coronariana é uma doença crônica com manifestações agudas causada pelo estreitamento das artérias coronárias. As artérias coronárias suprem o coração com oxigênio e quando o estreitamento ocorre, o fluxo de oxigênio é reduzido. Uma pequena deficiência de oxigênio causa dor no tórax e no braço (angina) enquanto uma severa deficiência pode resultar em ataque cardíaco uma vez que a falta de oxigênio na musculatura cardíaca ocasionada pela interrupção da perfusão sanguínea leva a uma lesão isquêmica irreversível no músculo cardíaco (infarto). Suas manifestações clínicas, ou eventos coronarianos primários são angina pectoris (dor), infarto do miocárdio (ataque cardíaco) e morte súbita. Já os eventos coronarianos recorrentes são a angina pectoris, história de infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização ou angioplastia. O infarto do miocárdio é diagnosticado através da sintomatologia e anamnese sendo confirmado através do eletrocardiograma (ECG), dosagem de enzimas cardíacas (Troponina, CK-Total, CK-MB, Mioglobina TGO e LDH) ou através do exame de angiografia coronariana (cateterismo) (CHEN, HEMMELGARN *et al.*, 2009).

A doença cardíaca coronariana (DCC) é a principal causa de morbidade e mortalidade em adultos de meia idade e idosos levando a uma perda da produtividade e custos substanciais de cuidados em saúde em países industrializados. As doenças coronarianas (DC) que incluem o infarto agudo do miocárdio e a insuficiência crônica cardíaca estão associadas com o aumento da mortalidade. A insuficiência crônica cardíaca (ICC) se caracteriza por ser um problema mundial essencialmente representado pelo estágio final da hipertensão, doença cardiovascular coronária e valvar. A hipertensão contribui com 39% dos eventos de ICC nos homens e 59% nas mulheres, o infarto do miocárdio também apresenta um grande risco atribuível em 34% dos homens e 13% das mulheres, embora este evento tenha uma baixa prevalência na população (3-10%), a doença valvar cardíaca é representada por 7-8% dos casos de ICC. O diabetes aumenta o risco em duas a oito vezes e cerca de 19% das pessoas que tem ICC apresentam diabetes (KANNEL, 2000). Grandes ensaios clínicos têm sugerido que a taxa anual de mortalidade entre os pacientes com ICC seja de aproximadamente 10%, entretanto, muitos autores questionam se isto possa ser extrapolado para a população (VAN JAARVELD, RANCHOR *et al.*, 2006). Os fatores de risco para a mortalidade associada às DC incluem gênero, idade, padrão socioeconômico, estado civil, hipertensão, diabete méltus e potenciais fatores modificadores relacionados ao comportamento

(fumo, índice de massa corporal). A depressão, além de prevalente, tem sido um forte preditor para a mortalidade em muitas populações, especialmente entre pacientes infartados.

O acidente vascular cerebral (AVC) se origina pela ausência de sangue e subsequente falta de oxigênio no cérebro devido à obstrução (isquêmico) ou rompimento dos vasos sanguíneos cerebrais (hemorrágico). Também conhecido como derrame, ele acomete com mais frequência pessoas que tem idade acima de 65 anos (75%) e, em especial homens acima de 55 anos. A origem isquêmica é verificada em 80% dos casos, onde ocorre uma súbita falta do suprimento sanguíneo em uma região do cérebro. O AVC hemorrágico não ocorre com tamanha frequência, entretanto é mais grave e ocorre pela ruptura de uma artéria ou aneurisma. É diagnosticado através de exames de imagem, como a tomografia e a ressonância magnética, e exames de atividade elétrica como o eletroencefalograma. (ROMERO, MORRIS *et al.*, 2008) (OHIRA, SHAHAR *et al.*, 2006)

### **3.2 Marcadores cardiovasculares e Exames laboratoriais**

#### 3.2.1. Perfil lipídico

O perfil lipídico é definido pelas determinações do colesterol total (CT), HDL-c, TG (triglicerídeos) e, quando possível, do LDL-C\* após jejum de 12h a 14h.

\* Fórmula de Friedewald:  $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$  (válida se  $TG < 400mg/dL$ ).

Na Tabela 1 encontram-se os valores de referência considerados na literatura para diferentes tipos de lipídeos séricos. As variações muito grandes na dosagem do perfil lipídico limitam sua utilidade clínica por isso devem ser conhecidas e controladas, na medida do possível. Estas variações podem ser analíticas, quando relacionadas à metodologia e procedimentos utilizados pelos laboratórios, e pré-analíticas, quando relacionadas a fatores intrínsecos do indivíduo, estilo de vida, uso de medicações, doenças associadas, procedimentos de coleta e preparo da amostra (SPOSITO, CARAMELLI *et al.*, 2007).

#### *LDL*

O principal fator de risco para doença aterosclerótica é o aumento do nível de colesterol LDL que se eleva com a maior ingestão de proteínas saturadas, pela obesidade e inatividade

física. Pesquisas com animais experimentais, exames laboratoriais, epidemiológicos, genéticos e formas de hipercolesterolemia indicam que o colesterol LDL é uma das principais causas de doença coronariana. Além disso, estudos clínicos recentes demonstram que a terapia de redução de LDL reduz o risco para doença coronariana. Os valores de referência mostram limites entre 130 e 159mg/dl e um valor muito elevado quando atinge um nível acima de 190 mg /dl. (EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III), 2001)

### *HDL*

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) têm várias propriedades anti- aterogênicas, como a capacidade de promover o efluxo do colesterol das células e funciona como um importante antioxidante pela lipoproteína de baixa densidade (LDL), inibindo a oxidação, evitando ou interrompendo a formação de espuma de célula e, assim, retardando a atividade inflamatória. Estas propriedades podem evitar os efeitos prejudiciais de infecções e, inversamente, as infecções podem ter um efeito mais prejudicial na ausência de funcionamento de HDL. Portanto, considerando os possíveis mecanismos biológicos pelos quais as infecções bacterianas crônicas aumentam o risco de aterosclerose, o papel da lipoproteína de alta densidade (HDL) mostra-se bastante relevante. (ANSELL, WATSON *et al.*, 2005). Os valores desejáveis de colesterol HDL e considerados protetores são acima de 60 mg/dl.

### *Triglicerídeos*

Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular. A hipertrigliceridemia (TG  $\geq$ 150 mg/dl) reflete o aumento de volume de partículas ricas em triglicerídeos com o VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa) e o IDL (lipoproteínas de densidade intermediária) que são aterogênicas (SPOSITO, CARAMELLI *et al.*, 2007).

### *VLDL*

A VLDL é uma lipoproteína de densidade muito baixa e aterogênica responsável pelo mecanismo de transporte interno dos lipídeos. Seu acúmulo no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemias e decorre da diminuição da hidrólise dos triglicerídeos.

### *Não- HDL*

O uso de colesterol não-HDL tem como função melhorar a quantificação de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma de indivíduos com hipertrigliceridemia. Nestes, além do aumento do LDL ocorre também o aumento do volume de outras lipoproteínas aterogênicas. O LDL, normalmente representa 90% do fenótipo das partículas aterogênicas, porém passam a ser menos preponderantes a medida que se elevam os triglicerídeos. Dessa forma, em indivíduos nessas condições, o colesterol não-HDL estima melhor o volume de lipoproteínas aterogênicas que o LDL. Seu uso somente é indispensável quando  $TG \geq 400 \text{mg/dl}$  (SPOSITO, CARAMELLI *et al.*, 2007).

Ao se mensurar colesterol não- HDL estão presentes as frações de VLDL, IDL e LDL. O não-HDL ideal depende do risco cardiovascular do paciente sendo sugerido um valor de 30mg acima da meta do LDL. O não- HDL é calculado através da diferença entre o colesterol total e o HDL (EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III), 2001).



Tabela 1: Valores de referência dos lipídeos para indivíduos maiores de 20 anos de idade.

<b>Lipídeos</b>	<b>Valores (mg/dl)</b>	<b>Categoria</b>
Colesterol total	<200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	>240	Alto
LDL	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL	<40	Baixo
	> 60	Alto
Tríglicerídeos	<150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

### 3.2.2 Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR)

Evidências laboratoriais e experimentais indicam que a aterosclerose, além de ser uma doença de acúmulo de lipídios, também representa um processo inflamatório crônico (Ross, 1999). Dessa forma, levantou-se a hipótese de que os marcadores inflamatórios, como a Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR), podem fornecer um método adjuvante para avaliação global do risco cardiovascular (LAGRAND, VISSER *et al.*, 1999; RIDKER, 1999). Em apoio a esta hipótese, vários grandes estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado que os níveis plasmáticos de PCR são um forte preditor, independente, de risco para infarto do miocárdio futuro, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, e morte por acidente vascular entre indivíduos sem doença cardiovascular conhecida (RIDKER, CUSHMAN *et al.*,

1998; MENDALL, STRACHAN *et al.*, 2000). Além disso, entre os pacientes com isquemia coronariana aguda (LIUZZO, BIASUCCI *et al.*, 1994), angina estável (HAVERKATE, THOMPSON *et al.*, 1997), e um histórico de infarto do miocárdio (RIDKER, HENNEKENS *et al.*, 2000), níveis de PCR têm sido associados com o aumento da taxa de eventos vasculares.

A PCR é um marcador do processo inflamatório principalmente em indivíduos saudáveis e tem uma estabilidade comparável ao CT. Todavia, sua determinação para estimativa do risco cardiovascular não se aplica a fumantes, portadores de osteoartrose, obesos, diabéticos, mulheres sob terapia de reposição hormonal, uso de antiinflamatórios ou na presença de infecções (RIDKER, 2001). Nas estratégias atuais de avaliação de risco global, o teste do perfil lipídico é o exame de sangue de rotina recomendado. Entretanto, a avaliação PCR pode ter o potencial para melhorar os modelos de predição de risco cardiovascular, quando utilizado como adjuvante para esta abordagem (RIDKER, HENNEKENS *et al.*, 2000).

Risco Doença Cardiovascular

Risco baixo: <1 mg/L

Risco médio: 1 a 3 mg/L

Risco alto : > 3 mg/L (Recomendação CDC/AHA 2003 (MYERS, RIFAI *et al.*, 2004)

### 3.2.3 Perfil Glicêmico

O perfil glicêmico de cada paciente é a avaliação conjunta dos resultados das glicemias realizadas num mesmo dia, em diferentes horários. Os valores de referência acima de 110mg/dl são considerados como diabetes e pode-se lançar mão também do exame de hemoglobina glicosilada. A Hemoglobina glicosilada (teste A1c) é obtida pelo método de cromatografia de alta precisão em aparelho Merck-Hitachi L-9100 (Merck, Darmstadt, Germany) com valores de referência de 4,8-6,0% para determinação de pacientes não-diabéticos (CAMARGO, ZELMANOVITZ *et al.*, 1998)

## **3.3 Doenças periodontais**

As doenças periodontais são um grupo de doenças crônicas inflamatórias que afetam os dentes e seus tecidos de suporte. Periodontites afetam um número relativamente alto da

população adulta tanto de países desenvolvidos (ALBANDAR, 2002b) quanto dos em desenvolvimento (BAELUM, PISUTHANAKAN *et al.*, 2003).

A prevalência das doenças periodontais varia significativamente ao redor do mundo (ALBANDAR, 2002a; ALBANDAR e RAMS, 2002; ALBANDAR e TINOCO, 2002). Um estudo realizado na Suécia em 2008 por Hugoson *et al.* constatou que ao longo de 30 anos, onde foram realizados quatro estudos transversais, a prevalência de indivíduos considerados periodontalmente saudáveis, ou seja, com menos de 20% de sítios com sangramento e menos de 10% de bolsas com mais de 4mm, onde foram sondados quatro sítios por dente, aumentou de 8 para 44% (HUGOSON, SJODIN *et al.*, 2008). Por outro lado, o estudo de Susin *et al.* de 2004, realizado na cidade de Porto Alegre, mostrou que ao exame periodontal de seis sítios por dente, de uma amostra representativa dessa população, 79,2% dos indivíduos e 36% dos dentes por indivíduo possuía perda de inserção maior ou igual a 5mm (SUSIN, DALLA VECCHIA *et al.*, 2004). Embora índices diferentes tenham sido utilizados para medir a experiência de doença, a diferença da prevalência de doença periodontal entre país desenvolvido e país em desenvolvimento pode ser observada.

Fortes evidências sugerem diabetes (TAYLOR, 2001) e hábito de fumar (GELSKEY, 1999) como fatores de risco para as doenças periodontais. Outros fatores como idade, gênero, nível sócio econômico e bactérias específicas têm sido apontados como prováveis fatores de risco (ALBANDAR, 2002a). Além disso, inúmeros estudos têm sido conduzidos nas últimas décadas com o intuito de avaliar o impacto das doenças periodontais na saúde sistêmica dos indivíduos. Entre eles temos estudos relacionando periodontite com diabetes (CHAVARRY, VETTORE *et al.*, 2009), eventos adversos da gestação (OFFENBACHER, JARED *et al.*, 1998) e doenças cardiovasculares (MATTLA, NIEMINEN *et al.*, 1989; FRIEDEWALD, KORNMAN *et al.*, 2009), que são o foco dessa investigação.

### **3.4 Evidências da relação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares**

A primeira grande evidência que despertou a comunidade científica para essa associação foi o estudo de caso controle de Mattila *et al.* em 1989. Esse estudo reportou uma associação altamente significativa entre saúde dental deficiente e infarto agudo do miocárdio. A associação era independente de outros fatores de risco para infarto como idade, colesterol total, lipoproteína

de alta densidade (LDL), triglicerídeos, hipertensão, diabetes e tabagismo (MATTILA, NIEMINEN *et al.*, 1989).

Devido ao fato de existirem diversos fatores em comum entre as duas condições como, idade, gênero, baixo nível sócio econômico, estresse e tabagismo (BECK, OFFENBACHER *et al.*, 1998) a associação de causalidade ainda não esta bem definida.

Classicamente, são utilizados os critérios de Bradford-Hill para avaliar a causalidade de uma associação. Slots fez uma adaptação de alguns critérios com os que se observam abaixo:

- 1- A prevalência e a incidência da doença sistêmica em questão deve ser mais alta em pacientes periodontais do que nos saudáveis periodontalmente. Para que esse item seja contemplado estudos retrospectivos devem ser realizados.
- 2- O início da doença sistêmica deve seguir o aparecimento da doença periodontal, através de estudos prospectivos.
- 3- A cura ou a redução da periodontite pode reduzir a incidência da condição sistêmica, esse tipo de resultado é encontrado em Ensaio Clínicos.
- 4- Microorganismos, se identificáveis, da inflamação sistêmica, devem ser parecidos com os microorganismos orais do paciente.
- 5- Estudos experimentais apropriados em animais que mostrem mais a condição sistêmica nos que tiverem periodontite. Na população humana, também, através de reprodução experimental e estudos da doença sistêmica.
- 6- A associação entre periodontite e uma doença sistêmica deve ter plausibilidade biológica na patogenia. (SLOTS, 1998)

Com relação à plausibilidade biológica, sabe-se que as bactérias periodontais fazem parte de um biofilme altamente organizado e, partindo do pressuposto que as infecções periodontais promovam bacteremias de baixo grau e endotoxemias nos pacientes afetados, efeitos sistêmicos através dessas exposições parecem biologicamente plausíveis (SILVER, MARTIN *et al.*, 1979). Dessa forma, foram propostas quatro vias que parecem explicar essa associação. A primeira é caracterizada pelo efeito bacteriano direto nas plaquetas visto que *P.gingivalis* e *Streptococcus sanguis* expressam fatores de virulência chamados PAAP (proteínas associadas a agregação plaquetária) os quais induzem agregação plaquetária in vivo e in vitro (HERZBERG e MEYER, 1996; HERZBERG e WEYER, 1998) . A segunda via está relacionada com os mecanismos auto-imunes que podem ter um papel importante, uma vez que foram identificados anticorpos que

apresentam reação cruzada com bactérias periodontais (HINODE, NAKAMURA *et al.*, 1998; SIMS, LERNMARK *et al.*, 2002). A terceira é caracterizada pela invasão e/ou entrada de bactérias em células endoteliais e macrófagos, pois muitos estudos já identificaram patógenos orais específicos em tecidos ateromatosos (CHIU, 1999; HARASZTHY, HARIHARAN *et al.*, 2000). A quarta via está relacionada aos efeitos endócrinos de mediadores pró-inflamatórios onde diversos estudos têm mostrando valores elevados de PCR e fibrinogênio em pacientes periodontalmente doentes (SLADE, OFFENBACHER *et al.*, 2000; WU, TREVISAN, GENCO, FALKNER *et al.*, 2000; PARASKEVAS, HUIZINGA *et al.*, 2008).

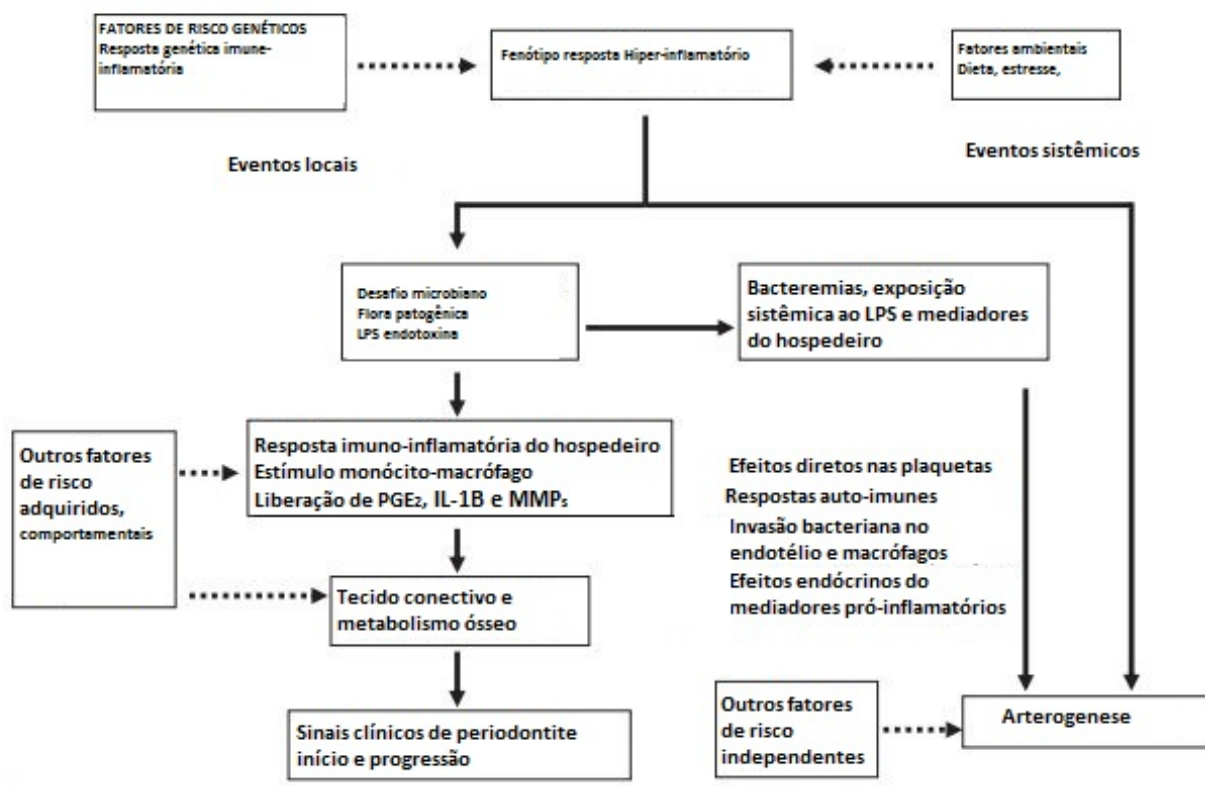


Figura 1: Plausibilidade biológica da associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares (adaptado de LINDHE *et al.*, 2010).

Os estudos da relação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares tem sido conduzidos com diferentes delineamentos de pesquisa. De maneira geral, existem dois grupos de estudos observacionais (Quadros 1 e 2). Dentre os estudos observacionais, estudos de caso-controle e transversais compõem a maioria da evidência. Alguns estudos longitudinais também foram conduzidos. Um aspecto que claramente diferencia os estudos é o perfil dos indivíduos incluídos, podendo ser divididos em indivíduos sistemicamente saudáveis ou com alguma doença cardiovascular. Além disso, os estudos de associação entre as duas doenças avaliam dois tipos de desfecho: subrogados e reais. Dentre os desfechos subrogados destacam-se os biomarcadores inflamatórios de risco às doenças cardiovasculares, havendo ainda necessidade de estudos que avaliem desfechos reais.

Os estudos observacionais de caso-controle da associação entre doenças periodontais com biomarcadores de risco às doenças cardiovasculares em indivíduos sistemicamente saudáveis evidenciaram uma associação significativa entre as duas doenças. Todos os estudos foram controlados para idade e gênero, enquanto IMC e fumo também foram utilizados pela maioria dos estudos. Os marcadores cardiovasculares mais utilizados foram HDL, LDL, PCR, triglicerídeos e glicose. No estudo de Buhlin de 2009, encontrou-se uma associação da periodontite com PCR, glicose, fibrinogênio e IL-8 em pacientes com periodontite severa em relação a pacientes saudáveis. As bolsas periodontais foram mensuradas em 6 sítios por dente e as maiores que 4 milímetros foram consideradas patogênicas, entretanto, não foi detalhado o percentual de concordância entre os quatro examinadores do estudo (BUHLIN, HULTIN *et al.*, 2009). Já Cairo em 2008, ao verificar a associação entre periodontite severa e aumento da espessura da íntima média da carótida em pacientes jovens e sistemicamente saudáveis, encontrou que a periodontite severa está associada com arterosclerose subclínica. O NIC e a PS foram registrados em 6 sítios por dente por um periodontista (CAIRO, CASTELLANI *et al.*, 2008). Nibali *et al.* em 2007, ao utilizar 302 casos e 183 controles, verificou que pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de leucócitos, LDL, HDL e glicose (NIBALI, D'AIUTO *et al.*, 2007). (Quadro 1)

Em relação aos estudos observacionais realizados em pacientes portadores de cardiopatias, seis estudos de caso controle merecem destaque. Todos mostraram periodontite significativamente associada às cardiopatias presentes. A maioria dos estudos foi controlada para os fatores de confusão mais comuns entre as doenças, como idade, gênero, estilo de vida,

hipertensão, IMC. Cueto et al (CUETO, MESA *et al.*, 2005), Lopez et al (LOPEZ, OYARZUN *et al.*, 2002) e Elter et al (ELTER, CHAMPAGNE *et al.*, 2004) avaliaram, em seus respectivos grupos, casos de pacientes com história de infarto agudo do miocárdio. Por outro lado, Johansan et al (STARKHAMMAR JOHANSSON, RICHTER *et al.*, 2008) avaliaram pacientes com estenose coronariana, Sim et al (SIM, KIM *et al.*, 2008) avaliaram pacientes que sofreram AVC e Briggs et al (BRIGGS, MCKEOWN *et al.*, 2006) pacientes com mais de 50% de oclusão de ao menos uma artéria. (Quadro 2)

Quadro 1. Estudos observacionais de caso-controle da associação entre doenças periodontais com biomarcadores de risco às doenças cardiovasculares em indivíduos sistemicamente saudáveis.

REFERÊNCIA	Amostra	Idade (anos)	Crítérios de doença periodontal	Desfechos cardiovasculares	Fatores de confusão controlados	Resultados
Buhlin, 2009 (BUHLIN, HULTIN <i>et al.</i> , 2009) Suécia	Caso: 68 Contr: 48	38-73	Mínimo 7 sítios com pelo menos 6mm de perda de inserção	Glicose, PCR, triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL, Fibrinogênio, interleucinas, TNF $\alpha$	Idade, gênero, IMC e fumo	PCR OR: 4.0(IC-1,4-11,4) Fibrinogênio OR: 8,7(IC2,6-28,4) IL-18 OR: 6,5(2,2-19,5) Glicose (p<0,001) e HDL (p=0,04),níveis significativamente maiores entre casos e controles
Cairo, 2008 (CAIRO, CASTELLANI <i>et al.</i> , 2008) Itália	Caso: 45 Contr: 45	<=40	$\geq$ 30% dos sítios com PI e perda óssea alveolar > 1/3 da raiz em pelo menos 30% dos dentes.	EMIC Glicose HDL LDL Triglicerídeos HbA1c	idade, gênero, IMC, fumo	EMIC $\geq$ 0.82mm OR: 8.55 (IC 2.38-39.81) PCR (p= 0,0002), Colesterol total (p=0,04) e LDL (p=0,02), níveis significativamente maiores entre casos e controles. Não encontram diferenças



						glicose, triglicerídeos e HDL
Nibali 2007 (NIBALI, D'AIUTO <i>et al.</i> , 2007) Inglaterra	Caso: 302 Contr: 183	38-48	Mínimo 20 dentes e 50% dos sítios com PS $\geq$ 5mm e PI em mais de 30%	Leucócitos HDL LDL Triglicerídeos HbA1c Eritrócitos Glicose	Idade,Gênero Raça e Fumo	Pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores índices de LDL (p=0,0010), HDL (p<0,0001) e glicose (p=0,0003) Não encontraram diferenças em triglicerídeos.
Monteiro,2009 (MONTEIRO, JARDINI <i>et al.</i> , 2009) Brasil	Caso: 40 Contr: 40	31-60	n de dentes $\geq$ 16 sítios com PS $>$ 5mm $\geq$ 10	IL-1 $\beta$ ,IL-6,IL-8,IL- 10,TNF- $\alpha$ ,CT, HDL,LDL,WBC,anti -ox-LDL, TBARS,TG	Idade, gênero, IMC	Pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores : IL-6,-8,anti ox- LDL,leucócitos e neutrófilos, triglicerídeos. Níveis significativamente menores de HDL Sem diferenças: LDL,colesterol total,TBARS

Pitiphat,2008 (PITIPHAT, SAVETSILP <i>et al.</i> , 2008) Tailândia	Contr:38 Caso:83	20-67	Grupo contr:ausência de PS $\geq$ 5mm Grupo periodontite localizada: PS $\geq$ 5 mm em 1-30% dos sítios Grupo periodontite generalizada: PS $\geq$ 5 mm em mais de 30% dos sítios	PCR	Idade, gênero, educação,IMC, fumo,alcool	Pacientes com periodontite apresentaram níveis estatisticamente elevados de PCR e P.G em relação ao controle, P<0,001
---	---------------------	-------	---	-----	--	--

**Contr:** controle; **PCR:** proteína C Reativa; **PS:** profundidade de sondagem; **PI:** perda de inserção; **IPV:** Índice de Placa Vísivel **TNF- $\alpha$ :** fator de necrose tumoral; **EMIC:** espessura média da íntima carotídea; **CT:** colesterol total; **antiOx-LDL :** anticorpos de colesterol LDL oxidado **TBARS:** substâncias reagentes com ácidos tiobarbitúricos; **TG:** triglicerídeos; **P.G:** porphyromonas gingivallis

Quadro 2. Estudos observacionais de caso-controle da associação entre doenças periodontais com doenças cardiovasculares e/ou biomarcadores de risco às doenças cardiovasculares em indivíduos com doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIA	Amostra	Idade (anos)	Crítérios de doença cardiovascular	Desfechos periodontais	Fatores de confusão controlados	Estimativa de risco
Johansson et al, 2008 (STARKHAM MAR JOHANSSON, RICHTER <i>et al.</i> , 2008) Suécia	Caso:161 Contr:162	40-75	Estenose coronariana submetidos a intervenção percutânea	Dentes remanescentes,placa, PS,SS,perda óssea radiográfica	Educação, atividade profissional,fumo, hábitos de higiene,idade	Periodontite mais severa (criterios de Hugosson e Jordan,1982) perda óssea ao redor da maioria dos dentes,presença de defeitos angulares e de furca OR:5,74(IC 2,07-15,90)
Sim et al, 2008 (SIM, KIM <i>et al.</i> , 2008) Coréia	Caso: 265 Contr: 214	40-79	AVC hemorrágico (118) ou isquêmico(143)	Exame parcial de PI em 12 dentes (2 por sextante).	Gênero, idade, álcool, IMC, renda, educação, fumo, hábito de saúde oral, hipertensão DM Doença cardíaca na familia	Periodontite $PI \geq 6mm$ OR:4,0(IC:2,3-7,0)
Briggs, 2006	Caso: 92	>40	>50% de oclusão de ao	IPV, PS, SS	Fumo, idade,	Periodontite $PI \geq 6mm$

(BRIGGS, MCKEOWN <i>et al.</i> , 2006) Inglaterra	Contr: 79		menos uma artéria coronária na angiografia.	4 sítos por dente	gênero, estilo de vida.	OR: 3,06 (1,02-9,17)
Cueto <i>et al.</i> , 2005 (CUETO, MESA <i>et al.</i> , 2005) Espanha	Caso:72 Contr:77	40-75	Infarto agudo do miocárdio	PS+RG=NIC 6 sítos/dente Ramfjord	Gênero, idade, fumo, hipertensão, diabetes, colesterol,	Periodontite moderada a severa (>33% dos sítos com PI>3mm) OR não ajustado: 4,42(IC-2,22 -8,82) OR ajustado: 3,31(IC-1,42 – 7,71)
López, 2002 (LOPEZ, OYARZUN <i>et al.</i> , 2002) Chile	Caso; 35 Contr:51	30-50	Infarto agudo do miocárdio Angina instável Angina estável	PS, PI, 6 sítos /dente	Pressão arterial IMC Socioeconômico Diabetes Fumo	PI média, OR:3,17(IC 1,31-7,65) PS média, OR:8.64(IC 1,22-61,20)
Elter <i>et al.</i> 2004 (ELTER, CHAMPAGNE <i>et al.</i> , 2004) EUA	8363	52-57	História de infarto ou procedimento de revascularização.	PI≥3mm e perda dentária	Idade, raça, gênero, educação, IMC, fumo, DM, LDL, HDL, hipertensão.	≥10 sítos com P I≥3mm e presença de ≤ 16 dentes, OR: 1,5 (IC 1,1-2,0); Desdentados, OR:1,8 (IC 1,4-2,4).

**Contr:** controle; **PS:** profundidade de sondagem; **PI:** perda de inserção; **IPV:** Índice de Placa Vísivel ; **DM:** diabetes mellitus; **IMC:** índice de massa corporal; **RG:** recessão gengival; **NIC:** nível de inserção clínica; **SS:** sangramento subgengival

### 3.5 Metanálises da associação das duas doenças

Em 2003, Scannapieco et al conduziram uma revisão sistemática na qual não foi possível realizar uma metanálise e os autores encontraram uma consistência relativa e concluíram que doença periodontal pode estar modestamente associada a arterosclerose, infarto e eventos cardiovasculares. Após essa revisão outros autores conduziram metanálises sobre o assunto (SCANNAPIECO, BUSH *et al.*, 2003). Meurman et al em 2004 encontraram um aumento de risco de 20% para doença cardiovascular entre os pacientes com doença periodontal, bem como um risco ainda maior para AVC variando entre 2,85 (95% IC 1,78-4,56) e 1,74(95% IC 1,08-2,81) (MEURMAN, SANZ *et al.*, 2004).

Khader et al. conduziram uma metanálise de estudos observacionais com o objetivo de examinar a associação entre doenças periodontais e doenças coronarianas e cérebros-vasculares. Das 292 referências encontradas inicialmente que compreenderam o período de 1966 a 2002, 25 foram consideradas relevantes; destas; 11 foram utilizadas para a metanálise: 7 estudos de coorte, 4 estudos transversais. Como resultado, obteve-se que pacientes com periodontite têm maior risco de desenvolver doença coronariana, RR 1.15 (IC95% 1.06-1.25) e também apresenta maior risco em desenvolver AVC, RR 1.17 (IC95% 1.07-1.34) (KHADER, ALBASHAIREH *et al.*, 2004).

Bahekar (BAHEKAR, SINGH *et al.*, 2007) et al. realizaram uma metanálise de estudos observacionais com o objetivo de examinar a associação entre periodontite e doença coronariana. Das 320 referências encontradas inicialmente, 20 foram consideradas relevantes aos critérios da metanálise; destas, 15 foram utilizadas para a metanálise: 5 estudos de coorte prospectivos (com acompanhamento >6 anos), 5 estudos de caso-controle e 5 estudos transversais. Como resultado, obteve-se que pacientes com periodontite tem maior risco de desenvolver doença coronariana onde o risco relativo dos 5 estudos de coorte agrupados foi de 1,14 (IC95% 1.07-1.21) e o odds ratio dos 5 estudos de caso-controle foi de 2,22 (IC95% 1,59-3.11). A prevalência de doença coronariana nos estudos transversais foi significativamente alta entre os pacientes com doença periodontal, OR 1.59 (IC95% 1.32-1.90). Também foi evidenciado, através dos estudos de coorte, que os pacientes com menos de 10 dentes apresentam maior risco para o desenvolvimento de doença coronariana, RR 1.24 (IC95% 1.14-1.36). Os autores concluíram que a prevalência e incidência de doença coronariana é significativamente

maior em pacientes com periodontite e que esta pode ser um fator de risco para a doença coronariana.

Humphrey et al. em 2008 conduziram uma metanálise de estudos longitudinais com o objetivo de verificar se a doença periodontal seria um fator de risco para as doenças cardíacas coronarianas. Das 143 referências encontradas inicialmente, compreendidas entre 1966 a 2008, 68 foram consideradas relevantes. Dessas, sete foram utilizadas para a metanálise, das quais quatro foram considerados de qualidade regular. Os resultados demonstram que pacientes com diferentes categorias de doença periodontal apresentaram risco relativo que variou de 1,24 (IC 95% 1,01-1,51) a 1,34 (IC 95% 1,10-1,63) (HUMPHREY *et al.*, 2008).

Blaizot et al., mais recentemente, conduziram uma metanálise de estudos observacionais com o objetivo de examinar a associação entre periodontite e doenças cardiovasculares. Das 1413 referências encontradas inicialmente, 1195 foram excluídas após a análise do título e do resumo por ter múltiplos desfechos além da doença cardiovascular ou por ter outro desfecho que não fosse por evento cardiovascular, infarto do miocárdio ou angina, sendo também excluídas as que utilizaram um fator de exposição que não fosse a doença periodontal. Das 218 referências restantes, 171 foram excluídas após completa análise do conteúdo, sendo selecionados 7 estudos de coorte e 22 estudos de caso-controle e transversais para serem incluídos. A média de idade das amostras dos diferentes estudos foram semelhantes em ambos os tipos de estudos com uma média inicial de 59,3 anos para os estudos transversais e de caso-controle e de 52 anos para os estudos de coorte. Como resultado, obteve-se que o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares foi significativamente maior em pacientes com doença periodontal onde o risco relativo dos sete estudos de coorte agrupados foi de 1,34 (IC95% 1,27-1,42) e o odds ratio dos 22 estudos transversais e de caso-controle foi de 2,35 (IC95% 1,87-2,96). Os autores concluíram que existem maiores chance e risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com doença periodontal a partir de estudos observacionais, com a ressalva de que a redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares associada ao tratamento da periodontite ainda deve ser investigada (BLAIZOT, VERGNES *et al.*, 2009).

## 4- OBJETIVO

Avaliar a associação entre parâmetros clínicos periodontais, proteína C reativa (PCR), perfil lipídico e glicêmico em pacientes com Doença Arterial Coronariana crônica (DAC).

## 5- MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo caracterizou-se por um estudo observacional transversal analítico. O protocolo de pesquisa foi aprovado (Anexo 1) pelos Comitês de Ética Central da UFRGS e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Antes de serem convidados a participar do estudo, os indivíduos foram informados dos objetivos, riscos e benefícios do mesmo, tendo lido e assinado o consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Os pacientes diagnosticados com periodontite serão incluídos em um ensaio controlado randomizado para avaliar o impacto do tratamento periodontal na redução de marcadores sanguíneos. Aqueles que apresentassem outras necessidades serão referenciados para tratamento em centros de referência do sistema de saúde e/ou universidades.

### *Amostra*

Este estudo foi conduzido com pacientes que fazem parte de uma coorte em acompanhamento no Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica Crônica (CPI) do HCPA. Estes pacientes possuem o diagnóstico de doença arterial coronariana crônica (DAC) e frequentam regularmente o Ambulatório CPI. A condição cardiovascular é manejada através de protocolos clínicos que incluem além de outras medidas a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos (atenolol, propranolol e outros), ácido acetilsalicílico, hipoglicemiantes orais e estatinas. Aproximadamente 92% dos participantes deste estudo ingerem pelo menos um desses medicamentos diariamente.

Para serem incluídos no estudo os pacientes deveriam apresentar os seguintes critérios de inclusão:

- diagnóstico de DAC, definido pela presença de pelo menos um dos seguintes fatores: história de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica e lesão >50% em pelo menos uma artéria coronariana acessada por

angiografia, ou presença de angina e teste positivo não-invasivo de isquemia (Da Silveira, Ribeiro *et al.*, 2008).

- possuir no mínimo quatro dentes presentes;
- não ter realizado tratamento periodontal nos últimos três meses.

Foram avaliados 201 pacientes consecutivos entre junho e outubro de 2011 que frequentaram o ambulatório CPI. Destes, 71 pacientes perfizeram os critérios de inclusão e compõem a amostra da presente análise preliminar.

#### *Poder do estudo*

O tamanho da amostra do presente estudo foi inicialmente calculado em 134 pacientes. Este cálculo foi realizado utilizando o programa G\*Power 3.1, considerando que pacientes com doença periodontal apresentariam concentração média de PCR igual a 3,6mg/L, e que o desvio-padrão seria igual a 2mg/L nos dois grupos. Esta estimativa foi baseada em probabilidades de erros beta e alpha de 0,20 e 0,05, respectivamente, e tomando como base o teste de Mann-Whitney devido a distribuição assimétrica de PCR.

Para a presente análise preliminar com 71 pacientes, foi calculado o poder do modelo linear que incluiu PCR como desfecho. Foi considerado o modelo apresentado neste estudo que incluiu 5 variáveis independentes de ajuste e  $R^2$  igual a 0,28. Este modelo alcançou poder igual a 94%.

#### *Entrevista*

A equipe do estudo abordou individualmente todos os pacientes nos dias de suas consultas no Ambulatório CPI e os convidou para participar do estudo, agendando uma consulta na Faculdade de Odontologia. Um questionário estruturado foi aplicado por membros da equipe de pesquisa treinados. Dados demográficos, socioeconômicos e comportamentais foram obtidos de obtidos os participantes (anexo 3). Dados referentes à história médica tais como uso de medicamentos e presença de outras doenças, assim como peso, altura e pressão arterial foram obtidos no prontuário dos pacientes no HCPA.



### *Exame periodontal*

Após a realização da entrevista, o exame clínico foi realizado por dois examinadores calibrados para acessar as condições periodontais. Foram utilizados espelho bucal e sonda periodontal do tipo Williams com marcações até 10mm (Newmar, São Paulo, Brasil). Os dados clínicos foram anotados por auxiliares treinados em ficha padrão (anexo 4). Todos os dentes permanentes erupcionados, excluindo-se os terceiros molares, foram examinados em seis sítios por dente. Foram avaliados os Índices de placa visível (IPV) e sangramento gengival (ISG) (Ainamo e Bay, 1975) a fim de determinar o controle do biofilme supragengival. Além disso, foram mensuradas recessão gengival (RG) e profundidade de sondagem (PS), seguidas do registro de sangramento subgengival (SS). A recessão gengival consistiu da medida entre a margem gengival e a junção amelocementária. Quando a junção amelocementária encontrava-se recoberta pela margem gengival, a medição recebeu um sinal negativo. A perda de inserção periodontal (PI) foi obtida através da soma de RG e PS.

### *Exames sanguíneos*

Após a realização da entrevista e do exame clínico os pacientes foram agendados para coletas sanguíneas no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Foram coletados 10 ml de sangue dos pacientes por uma enfermeira treinada. O sangue coletado foi analisado no Laboratório de Patologia Clínica do HCPA, sendo observados fatores para o controle de qualidade referente a normas, limites de tolerância, procedimentos, ações corretivas e possuindo um sistema definido para monitorar a variação analítica do sistema de medição.

Os níveis de glicose em jejum, triglicerídeos, colesterol total e HDL foram mensurados através de métodos enzimáticos colorimétricos automatizados (aparelho ADVIA 1800, Siemens). Para a mensuração dos valores de glicose foi utilizado o método glicose-hexoquinase II (GLUH). O colesterol total foi dosado pelo método enzimático colorimétrico (CHOL\_2) com colesterol-estearase, colesterol oxidase seguida de um ponto final do tipo Trinder, e os triglicerídeos pelo método GPO, Trinder sem branco do soro (TRIG). O colesterol HDL foi dosado pelo método *HDL- Directo* (HDL-D) pelos princípios de eliminação/catalase. O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald (1972) [LDL-colesterol = colesterol total - (HDL-colesterol + TG/5)]. O colesterol não-HDL foi obtido através de dedução do colesterol-HDL do colesterol total. O colesterol VLDL foi obtido a partir da divisão dos triglicerídeos por

5. A concentração de proteína C reativa ultra sensível foi dosada no mesmo aparelho ADVIA 1800, Siemens, porém pelo método de imunoturbidimetria intensificada por látex (CRP<sub>2</sub>). Esse método baseia-se no princípio de que a concentração do analito é função da intensidade da dispersão de luz originada por agregados de látex. As partículas de látex revestidas com anticorpos anti-CRP aglutinam-se rapidamente na presença de Proteína C reativa.

#### *Reprodutibilidade*

A reprodutibilidade intra e inter-examinadores foi avaliada antes e durante a realização do estudo através da realização de exames duplicados de recessão gengival e profundidade de sondagem. No total, foram examinados 35 pacientes com diferentes condições periodontais. Os exames foram realizados com intervalos de no mínimo 1h em grupos de 3 a 5 pacientes. Os valores de kappa ponderado ( $\pm 1\text{mm}$ ) para a calibragem intra-examinador variaram entre 0,87 a 0,90 para PS e 0,78 a 0,81 para PI. Os valores de kappa ponderado para a calibragem inter-examinadores variou entre 0,80 e 0,70 para PS e PI respectivamente.

#### *Análise dos dados*

Os dados coletados na entrevista e no exame clínico de cada participante foram digitados por dois membros da equipe de pesquisa. A consistência da digitalização dos dados foi garantida pela conferência do banco digitado com as entrevistas e fichas clínicas preenchidas. O banco de dados foi formatado para o pacote estatístico STATA (Stata 10.0 para Macintosh, Stata Corp., EUA) com o qual foram realizadas as análises. A unidade analítica foi o indivíduo, e o nível de significância foi estabelecido em 5%.

Médias de IPV, ISG e SS foram calculadas para cada participante considerando todos os sítios examinados. Médias individuais de PS e PI foram calculadas utilizando somente o pior sítio proximal de cada dente. O percentual de dentes com diferentes limiares de PS e PI também foi calculado para cada paciente.

Para descrever a amostra, algumas variáveis demográficas foram coletadas. Idade foi categorizada em décadas de vida e acima de 60 anos. O nível educacional foi categorizado em anos de estudo (0-4, 5-10, 11 ou mais anos). O acesso a serviços odontológicos foi mensurado através do padrão de consultas ao dentista ao longo dos últimos três anos. Aqueles que relataram não ter ido ao dentista ao longo dos últimos três anos foram categorizados como tendo visitas irregulares.

As variáveis cardiovasculares sanguíneas que determinam os perfis lipídicos e glicêmico (triglicerídeos, colesterol total, não-HDL, HDL, LDL, VLDL e glicose), além da PCR e pressão arterial foram considerados desfechos no presente estudo. Os valores de PCR, triglicerídeos, HDL, VLDL e glicose apresentaram distribuições assimétricas. As demais variáveis cardiovasculares apresentaram distribuição normal. Contudo, a fim de padronizar a apresentação dos resultados, todas as variáveis dependentes foram transformadas utilizando log na base 10. Modelos de regressão linear múltipla foram aplicados para cada desfecho em relação às médias de PS, PI e SS, ajustando para idade, gênero, IMC, fumo e diabetes. Pressupostos para modelos de regressão linear foram respeitados segundo Kleinbaum e colaboradores (KLEINBAUM et al, 2008 ).

## 6- RESULTADOS

A Figura 2 demonstra o fluxograma do recrutamento de indivíduos participantes do estudo até sua inclusão na amostra. Foram convidados a participar do estudo pacientes consecutivos do ambulatório de cardiopatia isquêmica do HCPA. Foram abordados 201 pacientes no total. Destes, 62 não se enquadraram nos critérios de inclusão por apresentarem menos que quatro dentes e 30 se negaram a participar. No que se refere a não apresentar condições de participar do estudo, a principal razão vincula-se a residência fora da cidade de Porto Alegre, dependendo de transporte municipal, que não permite a locomoção exclusiva para exames odontológicos (n=17). Ainda, 16 pacientes aceitaram participar do estudo mas não compareceram sem explicitar motivos específicos. Ao final, 76 pacientes foram examinados quanto a sua condição periodontal, entretanto, cinco não realizaram exames laboratoriais, desta forma, foram incluídos nesta análise 71 pacientes.

A Tabela 2 mostra uma caracterização da amostra através de dados demográficos, comportamentais, variáveis clínicas periodontais e variáveis cardiovasculares. A maior parte dos participantes do estudo são homens, sendo que a faixa etária predominante é a partir dos 60 anos. Aproximadamente 50% dos indivíduos participantes pertence ao estrato educacional intermediário e é ex-fumante. De maneira geral, as condições de higiene bucal observadas foram precárias, com elevados níveis de placa ( $68,98 \pm 19,85\%$ ) e gengivite ( $47,74 \pm 27,57\%$ ). Os pacientes também apresentaram alto grau de inflamação subgengival ( $73,30 \pm 23,84\%$ ). Mais de 50% dos dentes dos

indivíduos participantes apresentam profundidade de sondagem superior a 4mm, sendo que mais de 15% apresenta profundidade  $\geq 6$ mm. Quando à destruição periodontal, mais de 50% dos dentes dos participantes tem experiência de perda de inserção  $\geq 6$ mm. Além disso, a condição de saúde bucal é demonstrada pelo elevado grau de perda dentária do grupo em estudo (12,38 dentes, em média). Em geral, Além disso, as médias observadas para as variáveis cardiovasculares foram elevadas.

Com o intuito de melhor caracterizar a condição cardiovascular da amostra do presente estudo, os mesmos foram categorizados de acordo com as metas terapêuticas definidas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Sposito, Caramelli *et al.*, 2007). A maioria dos pacientes alcançou as metas para PCR, LDL, colesterol total e triglicérides (tabela 3). Quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares, 17 (23,9%) não apresentaram nenhum evento, 16 (22,9%) experienciaram somente eventos secundários e 38 (53,5%) apresentaram eventos primários seguidos ou não de secundários. A maioria dos pacientes experienciou um ou mais infartos agudos do miocárdio, com poucos tendo tido acidente vascular cerebral (AVC).

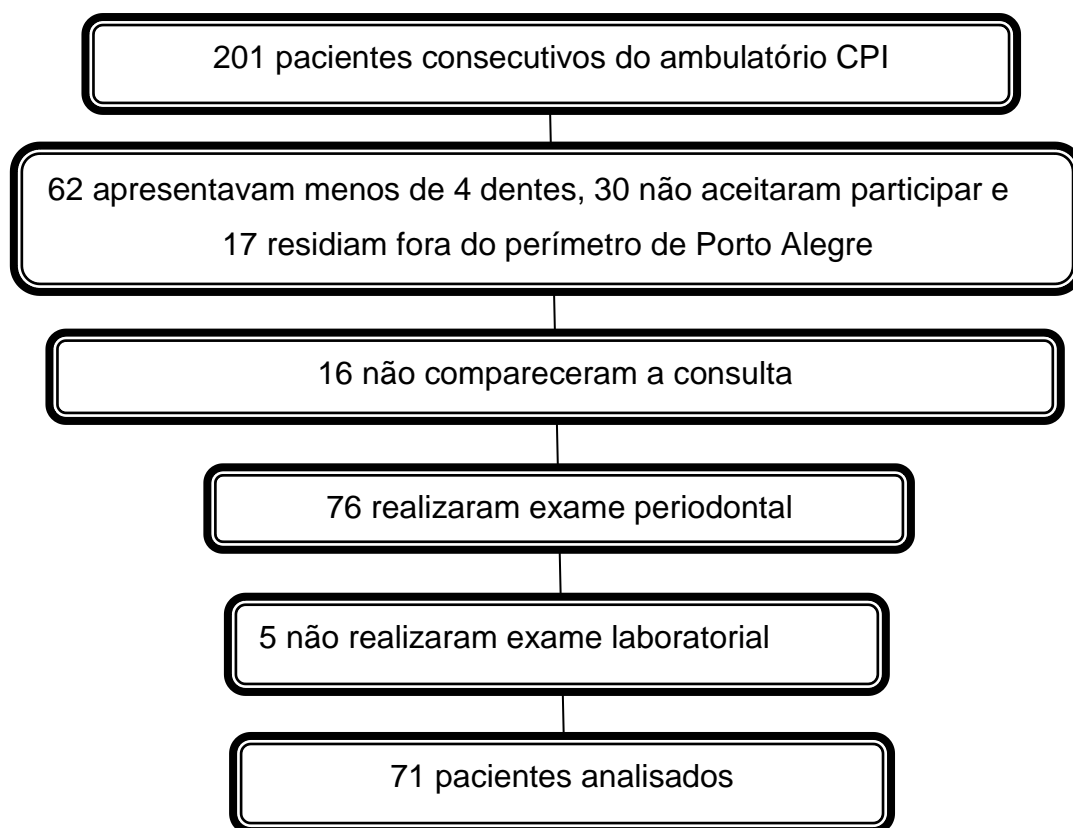


Figura 2: Fluxograma do estudo.

Tabela 2. Descrição da amostra (n=71).

<b>Variável</b>	<b>Estimativa</b>
<b>Variáveis Demográficas</b>	
<b>N (%)</b>	
Idade	
40-49 anos	6 (8,45)
50-59 anos	16 (22,54)
≥60 anos	49 (69,01)
Gênero	
Masculino	46 (64,79)
Feminino	25 (35,21)
Educação	
0-4 anos	14 (19,72)
4- 10 anos	35 (49,30)
≥ 11 anos	22 (30,99)
Fumo	
Não fumante	14 (19,72)
Ex fumante	35 (49,30)
Fumante	22 (30,99)
Visitas ao dentista	
Regulares	15 (21,13)
Irregulares	56 (78,87)
<b>Variáveis Periodontais</b>	
<b>Média/Desvio Padrão</b>	
IPV (%)	68,98±19,85
ISG (%)	47,74±27,57
PS (mm)	3,99±0,95
% de dentes 1-3 mm	44,02±31,76
% de dentes 4-5 mm	39,73±24,76
% de dentes ≥ 6 mm	16,26±20,02
PI (mm)	6,02±1,70
% de dentes 1-3 mm	10,14±16,39
% de dentes 4-5 mm	33,43±21,93
% de dentes ≥ 6 mm	56,42±28,99
SS (%)	73,30±23,84
Perda dentária	12,38±6,52
<b>Variáveis Cardiovasculares</b>	
<b>Média/Desvio Padrão</b>	
PCR (mg/L)	4,91±5,91
Triglicerídeos (mg/dl)	171,77±121,29
Colesterol total (mg/dl)	171,49±34,40
LDL (mg/dl)	95,43±31,27
HDL (mg/dl)	41,70±13,41
Lipoproteína não-HDL (mg/dl)	129,78±32,76
VLDL (mg/dl)	41,70±13,42
Glicose (mg/dl)	125,35±45,12
Pressão arterial sistólica (mmHg)	137,88±18,77
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,27±4,65

Tabela 3. Metas terapêuticas em pacientes cardíacos e eventos cardiovasculares observados na amostra.

<b>Variável</b>	<b>Estimativa</b>
<b>Metas</b>	<b>N (%)</b>
PCR <3 mg/L	39 (54,93)
LDL <130mg/dl	62 (87,32)
HDL (Homens>40mg/dl - Mulheres >50mg/dl)	26 (36,62)
Colesterol total <200mg/dl	57 (80,28)
Triglicerídeos <150mg/dl	40 (56,34)
Glicose <100mg/dl	22 (30,99)
Colesterol não-HDL <130mg/dl	8 (11,27)
<b>Eventos Primários</b>	<b>N (%)</b>
Infarto Agudo do Miocárdio	
0	33 (46,48)
1	25 (35,21)
2-3	13 (18,31)
AVC	
0	68 (95,77)
1	3 (4,23)
<b>Eventos Secundários</b>	<b>N (%)</b>
Angina Instável	
0	58 (81,69)
1	10 (14,08)
2	3 (4,23)
Cirurgia de Revascularização	
0	47 (66,20)
1	22 (30,99)
2	2 (2,82)
Angioplastia	
0	58 (81,69)
1	7 (9,86)
2-3	6 (8,45)

As associações entre os parâmetros periodontais (profundidade de sondagem, perda de inserção e sangramento subgengival) e marcadores cardiovasculares, ajustadas para IMC, diabetes, gênero e fumo, estão descritas na Tabela 4 a partir de modelos de regressão linear. Foram observadas associações significativas nos modelos para PCR, colesterol total, lipoproteína não-HDL e LDL. Foi observada associação significativa de PS e PI com os níveis séricos de PCR. Da mesma maneira, quanto maiores as médias de PS, PI e SS dos indivíduos, maiores foram os níveis de colesterol total no sangue. A lipoproteína não-HDL mostrou-se associada somente ao SS, enquanto que LDL esteve associado a PS e PI. Colesterol VLDL, triglicerídeos, glicose e pressão sistólica não apresentaram associações estatisticamente significativas com os parâmetros periodontais.

Tabela 4: Regressão linear múltipla da associação entre parâmetros clínicos periodontais subgengivais e desfechos cardiovasculares sanguíneos (log na base 10), ajustando para idade, gênero, fumo, IMC e diabetes

Desfechos sanguíneos	PS			PI			SS		
	beta±EP	R <sup>2</sup>	p	beta±EP	R <sup>2</sup>	p	beta±EP	R <sup>2</sup>	p
PCR	<b>0,14±0,06</b>	<b>0,18</b>	<b>0,02</b>	<b>0,09±0,35</b>	<b>0,21</b>	<b>0,006</b>	0,28±0,23	0,13	0,23
Triglicerídeos	-0,01±0,02	0,28	0,54	-0,01±0,01	0,29	0,28	0,16±0,10	0,30	0,12
Colesterol Total	<b>0,02±0,01</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	<b>0,13±0,00</b>	<b>0,02</b>	<b>0,05</b>	<b>0,12±0,04</b>	<b>0,07</b>	<b>0,008</b>
HDL	0,02±0,01	0,38	0,06	0,01±0,00	0,36	0,12	0,03±0,05	0,34	0,54
Não-HDL	0,02±0,01	0,04	0,09	0,01±0,00	0,03	0,10	<b>0,14±0,05</b>	<b>0,10</b>	<b>0,007</b>
LDL	<b>0,04±0,20</b>	<b>0,08</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03±0,01</b>	<b>0,12</b>	<b>0,005</b>	0,12±0,07	0,04	0,10
VLDL	-0,01±0,02	0,28	0,54	-0,01±0,01	0,29	0,28	0,16±0,10	0,31	0,12
Glicose	0,01±0,01	0,46	0,85	0,01±0,01	0,41	0,99	0,01±0,05	0,41	0,85
Pressão Sistólica	0,01±0,00	-0,04	0,65	0,01±0,01	-0,02	0,24	-0,01±0,02	-0,04	0,66

## 7- DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou associar parâmetros clínicos periodontais a parâmetros cardiológicos em indivíduos participantes de uma coorte de cardiopatas crônicos. Foram observadas associações positivas entre parâmetros periodontais e níveis de PCR, colesterol total, colesterol não-HDL e LDL. Estas associações foram observadas controlando para fatores de confusão importantes como idade, gênero, fumo, IMC e diabetes. A busca de explicações para a ocorrência das associações observadas passa por uma reflexão a respeito dos prováveis significados tanto no plano metodológico quanto dos resultados encontrados.

Inicialmente, é importante que se tenha claro o desenho experimental deste estudo. Trata-se de um estudo observacional transversal que tem capacidade de gerar hipóteses e que terá inferência causal quando, na sua continuidade, apresentar dados longitudinais. A amostra do presente estudo advém de uma coorte de cardiopatas do ambulatório CPI do HCPA, que foi instituída há aproximadamente 5 anos e tem sido acompanhada sob diferentes aspectos de saúde. Entretanto, até o presente momento, não há dados relacionados à saúde bucal dos indivíduos participantes. A ausência de dados relacionados a saúde bucal relaciona-se ao fato de que a provável associação entre eventos cardíacos e doença periodontal, por exemplo, é relativamente recente. Estudos epidemiológicos observacionais com diferentes delineamentos têm associado condições de saúde periodontal e parâmetros cardíacos (SIM, KIM *et al.*, 2008; BUHLIN, HULTIN *et al.*, 2009).

Até o momento as associações demonstradas apontam para a doença periodontal como um provável fator de risco a eventos cardíacos. A literatura ainda carece de análises longitudinais e de ensaios randomizados de intervenções periodontais para ter maiores informações a respeito de causalidade ou casualidade das associações. O fato de a amostra do presente estudo ser de participantes de uma coorte facilita a continuidade das análises odontológicas e o teste efetivo das hipóteses de eventual causalidade das associações. Também, para os participantes da presente amostra, é prevista a realização de ensaio de intervenção para que se completem os requisitos para efetivamente integrar a lista de fatores de risco.

Um segundo aspecto importante no plano metodológico é a taxa de resposta. Se forem considerados os 139 indivíduos que poderiam ter participado do presente estudo,



a taxa de resposta poderia ser considerada baixa (51%). Entretanto, é importante salientar que os indivíduos participantes da referida coorte são vinculados ao Sistema Único de Saúde que, até o presente, ainda não inclui a devida importância na integralidade da atenção, incluindo as visitas odontológicas. Nesse sentido, os participantes que dependem de locomoção garantida pelo SUS não conseguem utilizá-la rotineiramente para a visita odontológica marcada. Adicionalmente, muitos dos pacientes envolvidos no presente estudo apresentam debilidades amplas em sua saúde, o que limita sua vinda à Faculdade de Odontologia. Também é reconhecido que a saúde cardiológica é muito mais valorizada pelos participantes do que aspectos de saúde bucal. Assim, sugere-se que a atrição encontrada no presente estudo não compromete sua validade. É importante ressaltar também que as características da amostra do presente estudo, que foi composta na maioria por homens na faixa etária de 60 anos ou mais, é coerente com os dados epidemiológicos de portadores de cardiopatias isquêmicas crônicas (KANNEL, 2000; VAN JAARVELD et al 2006), o que reforça a validade dos achados.

Ainda no plano metodológico, é relevante que se tenha claro que os examinadores apresentaram bons graus de reprodutibilidade, o que é essencial para a qualidade dos resultados obtidos, além de ter sido prezado o princípio do cegamento para os dados obtidos no questionário, o que evita que pré-concepções a respeito de dados obtidos na entrevista influenciassem o exame clínico. Também é valioso ressaltar que o exame periodontal foi realizado em seis sítios de todos os dentes erupcionados. Esse cuidado faz com que não se subestime a ocorrência de doença periodontal (SUSIN, KINGMAN *et al.*, 2005; KINGMAN, SUSIN *et al.*, 2008). Além disso, para os parâmetros de profundidade de sondagem e perda de inserção as análises contemplaram o pior sítio de cada dente, justamente para evitar que as regressões à média mascarassem os achados do estudo. Adicionalmente, os resultados do presente estudo contaram com o controle de qualidade do Laboratório de Patologia Clínica do HCPA, que segue diretrizes internacionais de qualidade.

Os resultados encontrados com relação aos parâmetros cardiológicos demonstram que os participantes do presente estudo apresentam alguns parâmetros nos quais um percentual importante atinge as metas terapêuticas e outros que não as atingem (SPOSITO, CARAMELLI *et al.*, 2007). É importante ressaltar que as metas para PCR, LDL, colesterol total e triglicérides são atingidas por mais de 50% dos integrantes. Um dos fatos importantes a serem ressaltados na composição da amostra do presente estudo

é que todos os indivíduos participantes são portadores de doença coronariana crônica. Assim, o presente estudo é realizado em um grupo de indivíduos portadores de patologia cardiovascular e difere da maioria dos estudos publicados que avaliaram associações entre condição periodontal e marcadores sanguíneos em indivíduos sistemicamente saudáveis. Assim, é importante que se observem os resultados nessa perspectiva. As metas atingidas provavelmente referem-se aos esforços de controle dos diferentes tratamentos médicos prescritos, incluindo medicamentos com estatinas.

Por outro lado, a condição periodontal apresentada pelos participantes do presente estudo é alarmante. Essa situação vincula-se tanto a aspectos inflamatórios marginais (detectados pela presença de placa visível e de sangramento gengival), como por aspectos inflamatórios subgengivais detectados pela profundidade de sondagem e sangramento subgengival. Também é importante ressaltar que a experiência de perda de inserção reflete que o desafio inflamatório presente tem redundado em destruição do periodonto. É importante que se contextualizem os resultados do presente estudo com a situação periodontal da população em que a maioria desses indivíduos vive. Em Porto Alegre, estudo representativo demonstrou que, para os indivíduos adultos com mais de 60 anos, aproximadamente 70% dos indivíduos apresentam pelo menos um dente com perdas de inserção maior ou igual a 7 mm (SUSIN, DALLA VECCHIA *et al.*, 2004).

Tem sido demonstrado que o processo inflamatório periodontal observado nos indivíduos participantes do presente estudo é capaz de gerar um estado inflamatório sistêmico (MONTEIRO, JARDINI *et al.*, 2009; GOMES-FILHO, FREITAS COELHO *et al.*, 2011). É com base nessa premissa que as associações entre desfechos cardíacos e periodontais tem sido construídas. Entretanto, a literatura, até o presente, ainda apresenta algumas contradições e estudos adicionais, como o presente, são recomendados, especialmente com abordagens longitudinais.

O modelo de regressão multivariado utilizado no presente estudo revelou que alguns dos parâmetros cardíacos estiveram associados à condição periodontal. Dentre as associações observadas, o colesterol total associou-se positivamente a PS, PI e SS. Também considerando-se as demais lipoproteínas, colesterol não-HDL associou-se positivamente a SS e colesterol LDL associou-se positivamente a PS e PI. Essas associações foram encontradas em outros estudos (KATZ, CHAUSHU *et al.*, 2001; TANG, LIN *et al.*, 2011). Uma possível explicação para essas associações foi descrita por Iacopino *et al.* e baseia-se no princípio de que a periodontite crônica influencia as doenças cardiovasculares através da liberação de citocinas pró-inflamatórias, e essas

citocinas influenciam no metabolismo dos lipídeos causando um aumento dos seus níveis séricos o que acarreta em formação e desenvolvimento de placas ateromatosas, que por sua vez também são fatores de risco as doenças cardíacas (IACOPINO e CUTLER, 2000). Em contrapartida, Saxlin et al quando estudaram triglicerídeos, LDL e HDL em indivíduos sistemicamente saudáveis, não encontraram associações com periodontite (SAXLIN, YLÖSTALO *et al.*, 2011).

Um outro resultado interessante do presente estudo foi a associação entre PCR e PS e PI. Estudos têm sido conduzidos e têm observado associação entre PCR e parâmetros periodontais em indivíduos sistemicamente saudáveis (LINDEN, MCCLEAN *et al.*, 2008; PARASKEVAS, HUIZINGA *et al.*, 2008; PEJCIC, KESIC *et al.*, 2011). Em um estudo recente (KODOVAZENITIS, PITSAVOS *et al.*, 2011) foram analisadas comparações entre parâmetros periodontais e cardiovasculares, tendo sido encontradas associações significativas entre PCR, PS e PI em pacientes com IAM, porém associações com os perfis lipídico e glicêmico não foram encontradas. Outro estudo (DELIARGYRIS, MADIANOS *et al.*, 2004) também comparou marcadores cardiológicos e periodontais em pacientes infartados e encontraram associações significativas entre PCR e periodontite. Essa associação baseia-se no fato de que a PCR é um marcador de processo inflamatório sistêmico e a doença periodontal gera um desafio inflamatório no organismo. Estudos têm observado, inclusive, diminuição de níveis de PCR quando o tratamento periodontal é adequadamente realizado, gerando desinflamação tecidual (MATTILA, VESANEN *et al.*, 2002; D'AIUTO, PARKAR *et al.*, 2006; USHIDA, KOSHY *et al.*, 2008).

Os resultados do presente estudo confirmam a hipótese de associação entre condição periodontal e parâmetros sanguíneos cardiovasculares. Entretanto, se uma busca na literatura for realizada, é importante que se tenha claro que associações como a encontrada no presente estudo não são unânimes. Quando se observam os estudos realizados em pacientes saudáveis, alguns marcadores cardiológicos mostram associações com parâmetros periodontais e outros não. No estudo de Cairo et al (CAIRO, CASTELLANI *et al.*, 2008), não foram encontradas associações com glicose nem com HDL, e constatou-se associações com PCR, triglicerídeos, colesterol total e LDL. Já no estudo de Nibali et al (NIBALI, D'AIUTO *et al.*, 2007), apresentaram significância os níveis de glicose, HDL e LDL, ao contrário de colesterol e triglicerídeos. Quanto aos parâmetros em que associações não foram observadas, espaço para investigações adicionais permanece. A justificativa para a disparidade de

resultados pode vincular-se à constituição da amostra do presente estudo, que é de indivíduos cardíacos crônicos somente, e também à variabilidades dos resultados presentes na literatura. Entretanto, ainda há espaço para continuidade das investigações, para que se possa efetivamente confirmar a participação da doença periodontal na cadeia causal de problemas cardíacos. Estudos longitudinais e de intervenção são recomendados, porém os longitudinais já existentes (WU, TREVISAN, GENCO, DORN *et al.*, 2000; SLADE, GHEZZI *et al.*, 2003; YOSHII, TSUBOI *et al.*, 2009) apontam relações entre parâmetros periodontais e aumento de marcadores cardiovasculares, assim como maior presença de periodontite em pacientes com doenças cardíacas. Enquanto as evidências não confirmarem a doença periodontal como um efetivo fator de risco, recomendam-se abordagens de fatores de risco em comum para que se possa atingir, da melhor maneira possível a saúde das populações.

## **8- CONCLUSÃO**

A partir desta análise preliminar, pode-se concluir que níveis sanguíneos de PCR, colesterol total, colesterol não-HDL e colesterol LDL estão positivamente associados a parâmetros periodontais inflamatórios e destrutivos. Os achados indicam que existe um aumento nas concentrações destes marcadores cardiovasculares com a piora da condição periodontal de pacientes cardiopatas crônicos.

## 9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, n. 4, p. 229-35, Dec 1975.

ALBANDAR, J. M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 177-206, 2002a.

\_\_\_\_\_. Periodontal diseases in North America. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 31-69, 2002b.

ALBANDAR, J. M.; RAMS, T. E. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 7-10, 2002.

ALBANDAR, J. M.; TINOCO, E. M. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 153-76, 2002.

ANSELL, B. J. et al. High-density lipoprotein function recent advances. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 10, p. 1792-8, Nov 15 2005.

ARMITAGE, G. C. The complete periodontal examination. **Periodontol 2000**, v. 34, p. 22-33, 2004.

BAELUM, V. et al. Periodontal conditions among adults in Southern Thailand. **J Periodontol Res**, v. 38, n. 2, p. 156-63, Apr 2003.

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. 830-837, Nov 2007.

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

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.

BRIGGS, J. E. et al. Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. **J Periodontol**, v. 77, n. 1, p. 95-102, Jan 2006.

BUHLIN, K. et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. **Atherosclerosis**, v. 206, n. 2, p. 518-22, Oct 2009. >.

CAIRO, F. et al. Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 6, p. 465-72, Jun 2008.

CAMARGO, J. L. et al. Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, v. 58, n. 6, p. 521-528, Oct 1998. I

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

CHEN, G. et al. Meta-analysis of adverse cardiovascular outcomes associated with antecedent hypertension after myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 104, n. 1, p. 141-7, Jul 2009.

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

CUETO, A. et al. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. **J Periodontal Res**, v. 40, n. 1, p. 36-42, Feb 2005.

D'AIUTO, F. et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. **Am Heart J**, v. 151, n. 5, p. 977-84, May 2006.

D'AIUTO, F.; READY, D.; TONETTI, M. S. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. **J Periodontal Res**, v. 39, n. 4, p. 236-41, Aug 2004.

DA SILVEIRA, A. D. et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. **Coron Artery Dis**, v. 19, n. 1, p. 21-6, Feb 2008.

DELIARGYRIS, E. N. et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. **Am Heart J**, v. 147, n. 6, p. 1005-9, Jun 2004.

ELTER, J. R. et al. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. **J Periodontol**, v. 75, n. 6, p. 782-90, Jun 2004. I

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-97, May 16 2001.

FRIEDEWALD, V. E. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. **J Periodontol**, v. 80, n. 7, p. 1021-32, Jul 2009.

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

GENCO, R. J.; VAN DYKE, T. E. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. **Nat Rev Cardiol**, v. 7, n. 9, p. 479-80, Sep 2010.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. **J Periodontol**, v. 82, n. 7, p. 969-78, Jul 2011.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbiology of periodontal diseases: introduction. **Periodontology 2000**, v. 38, p. 9-12, Jun 2005.

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

HAVERKATE, F. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. **Lancet**, v. 349, n. 9050, p. 462-6, Feb 15 1997.

>

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

HERZBERG, M. C.; WEYER, M. W. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 151-60, Jul 1998.

HINODE, D. et al. Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin [corrected]. **Oral Microbiol Immunol**, v. 13, n. 1, p. 55-8, Feb 1998.

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

HUMPHREY, L. L. *et al.* Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. **J Gen Intern Med**, v. 23, no. 12, p. 2079-2086, Dec 2008.

IACOPINO, A. M.; CUTLER, C. W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. **J Periodontol**, v. 71, n. 8, p. 1375-84, Aug 2000.

KANNEL, W. B. Vital epidemiologic clues in heart failure. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 53, n. 3, p. 229-235, Mar 2000.

KATZ, J.; CHAUSHU, G.; SHARABI, Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 9, p. 865-8, Sep 2001.

KHADER, Y. S.; ALBASHAIREH, Z. S. M.; ALOMARI, M. A. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: A meta-analysis. **Journal of Periodontology**, v. 75, n. 8, p. 1046-1053, Aug 2004.

KINGMAN, A.; SUSIN, C.; ALBANDAR, J. M. Effect of partial recording protocols on severity estimates of periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 8, p. 659-67, Aug 2008.

KLEINBAUM, D.G., KUPPER, L.L., NIZAM, A., MULLER, K.E. Applied Regression Analysis and Multivariable Methods. 4 ed, Thomson, 2008.



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

LAGRAND, W. K. et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 96-102, Jul 6 1999.

LINDEN, G. J. et al. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 9, p. 741-7, Sep 2008.

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

LINDHE, J.; LANG, N et al. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5 ed, Blackwell, 2010.

LIUZZO, G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. **N Engl J Med**, v. 331, n. 7, p. 417-24, Aug 18 1994.

LOE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental Gingivitis in Man. **J Periodontol**, v. 36, p. 177-87, May-Jun 1965.

LOPEZ, R. et al. Coronary heart disease and periodontitis -- a case control study in Chilean adults. **J Clin Periodontol**, v. 29, n. 5, p. 468-73, May 2002.

MATTILA, K. et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. **BMC Infect Dis**, v. 2, p. 30, Dec 2002.

MATTILA, K. J. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. **BMJ**, v. 298, n. 6676, p. 779-81, Mar 25 1989.

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

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

MONTEIRO, A. M. et al. Cardiovascular Disease Parameters in Periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 3, p. 378-388, Mar 2009.

MYERS, G. L. et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. **Circulation**, v. 110, n. 25, p. e545-9, Dec 2004.

NIBALI, L. et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 34, n. 11, p. 931-7, Nov 2007. I

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

OHIRA, T. et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Stroke**, v. 37, n. 10, p. 2493-8, Oct 2006.

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

PEJCIC, A.; KESIC, L. J.; MILASIN, J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 30, n. 3, p. 407-14, Mar 2011.

PITIPHAT, W.; SAVETSILP, W.; WARA-ASWAPATI, N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 2, p. 120-125, Feb 2008.

RIDKER, P. M. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? **Ann Intern Med**, v. 130, n. 11, p. 933-7, Jun 1 1999. I

\_\_\_\_\_. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 103, n. 13, p. 1813-8, Apr 3 2001.

RIDKER, P. M. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation**, v. 97, n. 5, p. 425-8, Feb 10 1998.

\_\_\_\_\_. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, n. 12, p. 836-43, Mar 23 2000.

ROMERO, J.; MORRIS, J.; PIKULA, A. Stroke prevention: modifying risk factors. **Ther Adv Cardiovasc Dis**, v. 2, n. 4, p. 287-303, Aug 2008.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 340, n. 2, p. 115-26, Jan 14 1999.

SAXLIN, T. et al. Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 3, p. 236-42, Mar 2011.

SCANNAPIECO, F. A.; BUSH, R. B.; PAJU, S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. **Ann Periodontol**, v. 8, n. 1, p. 38-53, Dec 2003.

SHEIHAM, A. Oral health, general health and quality of life. **Bull World Health Organ**, v. 83, n. 9, p. 644, Sep 2005.

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

SIM, S. J. et al. Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. **J Periodontol**, v. 79, n. 9, p. 1652-8, Sep 2008.

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

SLADE, G. D. et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 10, p. 1172-9, May 2003.

\_\_\_\_\_. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **J Dent Res**, v. 79, n. 1, p. 49-57, Jan 2000.

SLOTS, J. Casual or causal relationship between periodontal infection and non-oral disease? **J Dent Res**, v. 77, n. 10, p. 1764-5, Oct 1998.

SLOTS, J.; TING, M. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. **Periodontology** 2000, v. 20, p. 82-121, 1999.

SPOSITO, A. C. et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. **Arq Bras Cardiol**, v. 88 Suppl 1, p. 2-19, Apr 2007.

STARKHAMMAR JOHANSSON, C. et al. Periodontal conditions in patients with coronary heart disease: a case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 3, p. 199-205, Mar 2008.

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

\_\_\_\_\_. Tooth loss in a young population from south Brazil. **J Public Health Dent**, v. 66, n. 2, p. 110-5, Spring 2006.

SUSIN, C.; KINGMAN, A.; ALBANDAR, J. M. Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. **J Periodontol**, v. 76, n. 2, p. 262-7, Feb 2005.

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

TANG, K. et al. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study. **J Int Med Res**, v. 39, n. 1, p. 238-48, 2011.

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

TONETTI, M. S. et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. **N Engl J Med**, v. 356, n. 9, p. 911-20, Mar 1 2007.

USHIDA, Y. et al. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. **J Clin Periodontol**, v. 35, n. 11, p. 969-75, Nov 2008.

VAN JAARSVELD, C. H. M. et al. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged  $\geq 57$  years: Incidence and long-term survival. **European Journal of Heart Failure**, v. 8, n. 1, p. 23-30, Jan 2006.

WILLIAMS, R.; OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. **Periodontol 2000**, v. 23, p. 9-12, Jun 2000.



WU, T. et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. **Arch Intern Med**, v. 160, n. 18, p. 2749-55, Oct 2000.

\_\_\_\_\_. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 3, p. 273-82, Feb 1 2000.

YOSHII, S. et al. Temporal association of elevated C-reactive protein and periodontal disease in men. **J Periodontol**, v. 80, n. 5, p. 734-9, May 2009.

## 10- ANEXOS

### ANEXO 1: CARTA DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

	<b>UFRGS</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL	<b>PRÓ-REITORIA DE PESQUISA</b> Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs	
---	--	---	--

**CARTA DE APROVAÇÃO**

**Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs analisou o projeto:**


**Número:** 18341  
**Título:** ESTUDOS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR

**Pesquisadores:**  
**Equipe UFRGS:**

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

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

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

  
\_\_\_\_\_  
JOSE ARTUR BOGO CHIES  
Coordenador da comissão de ética

1

## **ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Caro participante,

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

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

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

Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo são aqueles decorrentes da realização de um exame bucal e da coleta de sangue. Todas as medidas de biossegurança necessárias tais como uso de materiais descartáveis e instrumentais esterilizados, serão adotadas. Adicionalmente toda e qualquer ocorrência durante o tratamento estará sendo avaliada.

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

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

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

Eu, \_\_\_\_\_ (participante), declaro que fui informado dos objetivos e procedimentos que serão realizados nesta pesquisa, bem como sei dos meus direitos e dos deveres dos pesquisadores. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste Termo.

\_\_\_\_\_  
Participante/RG:

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

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

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

## ANEXO 3: ENTREVISTA

Data  /  /  2 0        Setor censitário        REGISTRO Nº

Entrevistador     Outro.....

### DADOS PESSOAIS

1.1. Nome..... 1.2. Endereço.....  
 1.3. Telefone res. ( )..... 1.4. Telefone cel. ( )..... 1.5. E-mail.....  
 1.6. Contato familiar..... 1.7. Telefone res. ( )..... 1.8. Telefone cel. ( ).....  
 1.9. Sexo  1 Masculino  2 Feminino 1.10. Data de nascimento  /  /  1 9    
 1.11. Idade  anos 1.12. Raça  1 Branca  2 Negra/Preta  3 Parda/Mulata  4 Amarela  5 Indígena  
 1.13. Estado civil  1 Solteiro(a)  2 Casado(a)/União estável  3 Divorciado(a)  4 Viúvo(a)  5 Outro.....

### CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### HISTÓRIA MÉDICA

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

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

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

3.7. Qual?.....

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

### FATORES COMPORTAMENTAIS

4.1. Você fuma atualmente?  1 Sim  2 Não

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

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

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

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

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

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

4.11. Quantas doses/copo você ingere por semana?

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

#### HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL

5.1. Com que frequência você escova seus dentes?

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

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

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

5.4. Com que frequência você limpa entre seus dentes?

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

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

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

5.6. Com que frequência você limpa a língua?

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

5.7. O que você usa para limpar a língua?

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

5.8. Com que frequência você usa produto para bochecho?

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

5.9. Há quantos anos?

5.10. Qual produto você usa?

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

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

5.12. Você usa o produto para:

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

#### HALITOSE

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

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

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

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

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

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

#### HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA

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

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



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

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

1 Nunca  2 Raramente  3 Algumas vezes  4 Repetidamente  5 Sempre

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

1 Nunca  2 Raramente  3 Algumas vezes  4 Repetidamente  5 Sempre

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

#### ACESSO A SERVIÇOS ODONTOLÓGICOS

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

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

8.2. De quanto em quanto tempo?

8.3. Onde foi a sua última consulta?

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

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

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

#### AUTOPERCEPÇÃO EM SAÚDE BUCAL

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

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

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

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

# ANEXO 4: FICHA CLINICA PERIODONTAL

Nome \_\_\_\_\_ Examinador \_\_\_\_\_

Protese (Ortão apresentada, 1= total, 2=removível com estruturas metálicas, 3=removível protésico, 4=desenhado sem prótese total). Alterações de mucosa (0=sem alteração; 1=cadaver bucal; 2= leucopláxia; 3= hiperplasia; 4= ulceração; 5= GCR/A; 6= xantelasma; 7= abscesso; 8= outra manifestação; 9= não examinado).  
 Arcada Superior = \_\_\_\_\_ Arcada inferior = \_\_\_\_\_

Dia  / Mês  / Ano

CPOD	0=saúde	1= cárie	2=restauração com cárie	3=restauração sem cárie	4= ausente por cárie	5= ausente outra razão	6= semite	7= pilar prótese fixa ou faceta	9= não examinado				
17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

IPV (0=ausente, 1= presente)

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

Fatores recorrentes de placa em nível geral (0=ausente, 1= escudo; 2= restauração; 3= cavidade)

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

ISG (0=ausente, 1= presente)

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

Recessão

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

Perda (0= nada; 1= comprometimento parcial; 2= comprometimento total)

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